René Caquet

250 examens de laboratoire

Prescription et interprétation

11e édition

- Prélèvements
- Valeurs de référence
- Orientations diagnostiques











MASSON

250 examens de laboratoire

Prescription et interprétation

Chez le même éditeur

Dans la même collection :

300 médicaments injectables, par G. Chevrel et V. Dessus, 2009, 592 pages.

51 ordonnances alimentaires, par L. Chevallier, 2009, 272 pages.

120 diagnostics à ne pas manquer, par É. Vidal-Cathala et C. Terlaud, 2e edition, 2009, 448 pages.

140 ordonnances en homéopathie, par A. Sarembaud, 2008, 304 pages.

250 examens de laboratoire, par R. Caquet, 10e edition, 2008, 420 pages.

80 certificats et formulaires administratifs médicaux, par M.-C. Roure-Mariotti, V. Federico-Roure, 3e édition, 2007, 448 pages.

80 gestes techniques en médecine générale, par B. Gay, P. Saccone et A. Valverde-Carrillo, 2006, 336 pages.

101 urgences pédiatriques, par J. Lavaud, 2e édition, 2006, 464 pages.

Du même auteur :

La médication officinale, par René Caquet, 3e édition, 2009, 216 pages.

Autres ouvrages :

Du symptôme à la prescription en médecine générale, coordonnée par Olivier Blétry, 2009, 924 pages.

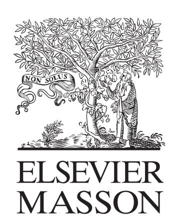
Guide de thérapeutique, coordonnée par Léon Perlemuter, 6e édition, 2010, 2208 pages.

250 examens de laboratoire

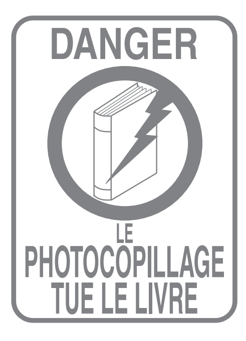
Prescription et interprétation

René Caquet

11e édition



ELSEVIER
MASSON



ISBN : 978-2-294-71033-9

Elsevier Masson SAS, 62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex
www.elsevier-masson.fr

Abréviations

A	adrénaline
AAN	anticorps antinucléaires
α-1-AT	alpha-1-antitrypsine
Ac	anticorps
AC	anticoagulant circulant
ACAN	anticorps antinucléaire
ACAT	anticorps antithyroïdien
ACC	anticoagulant circulant
ACE	antigène carcino-embryonnaire
aCL	anticorps anticardiolipine
ACTH	*Adrenocorticotrophic Hormone*
ACR	*American College of Rhumatology*
ADH	hormone antidiurétique
ADN	acide désoxyribonucléique
AFP	alphafœtoprotéine
Afssaps	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
Ag	antigène
AGC	*Atypical Glandulars Cells*
AGCUS	atypie cellulaire glandulaire de signification indéterminée
AGL	acide gras libre
AHAI	anémie hémolytique auto-immune
AINS	anti-inflammatoire non stéroïdien
ALA	acide Δ-aminolévulinique
ALAT	alanine-aminotransférase
AMP	adénosine monophosphorique (acide)
ANCA	anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles
aPL	anticorps antiphospholipide
Apo	apolipoprotéine
APUD	*Amine Precursor Uptake and Decarboxylation*
AREB	anémie réfractaire avec excès de blastes
ARP	activité rénine plasmatique
ARSI	anémie réfractaire sidéroblastique
ASAT	aspartate-aminotransférase
ASC	*Atypical Squamous Cells*
ASCUS	atypie cellulaire malpighienne de signification indéterminée
AT	antithrombine
AT1	acidose tubulaire de type I
AT4	acidose tubulaire de type IV
ATP	adénosine triphosphorique (acide)
ATP	acidose tubulaire proximale
ATS	antithyroïdien de synthèse
AVC	accident vasculaire cérébral
AVK	antivitamine K
AVP	arginine vasopressive

BAV bloc auriculo-ventriculaire
BBS Besnier-Bœck-Schaumann (maladie de)
BGN bacille Gram négatif
BK bacille de Koch
BPCO bronchopneumopathie chronique obstructive
BW Bordet-Wassermann (réaction de)

C complément
C1-INH inhibiteur de la C1-estérase
CA cancer antigène
Ca calcium
CBCG colonisation bactérienne chronique du grêle
CBG *Cortisol Binding Globulin*
CBP cirrhose biliaire primitive
CCMH concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CCP *Cyclic Citrullinated Peptide*
CD classe de différenciation
CDT transferrine déficiente en carbohydrate
CFU colonies formant unité
CCMH concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CIN néoplasie cervicale intra-épithéliale
CIVD coagulation intravasculaire disséminée
CK créatine-kinase
Cl chlore
CLHP chromatographie liquide haute performance
CMB concentration minimale bactéricide
CMF cytométrie en flux
CMH complexe majeur d'histocomptabilité
CMI concentration minimale inhibitrice
CMV cytomégalovirus
CoA coenzyme A
CPK créatine-phosphokinase
CRF *Corticotropin Releasing Factor*
CRH *Corticotropin Releasing Hormone*
CRP C-réactive protéine
CST coefficient de saturation de la transferrine
CSS coefficient de saturation de la sidérophiline
CT calcitonine
CTAD citrate, théophylline, adénine, dipyridamole
CTF capacité totale de fixation
CTFT capacité totale de fixation de la transferrine
CTSS capacité totale de saturation de la sidérophilline
Cu cuivre

DA dopamine
DCP décarboxyprothrombine
DFG débit de filtration glomérulaire
DHEA déhydroépiandrostérone
DICS déficit immunitaire combiné sévère
DNID diabète non insulinodépendant.
DSI dose supposée ingérée

E2	estradiol
EA	*Early Antigen*
EAL	exploration d'une anomalie lipidique
EBNA	*Epstein-Barr Nuclear Antigen*
EBV	*Epstein-Barr Virus*
ECBU	examen cytobactériologique des urines
ECP	effet cytopathogène
EDTA	acide éthylène diamine tétra-acétique
ELISA	*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*
EM	érythème migrant
ENA	antigène nucléaire soluble (*Extractible Nuclear Antigen*)
ENS	énolase neurospécifique (*Neurospecific Enolase*)
EPEC	*E. coli* entéropathogène
ETEC	*E. coli* entérotoxinogène
EULAR	*European League Against Rheumatism*
FAB	franco-américano-britannique (classification)
FAN	facteur antinucléaire
FCV	frottis cervicovaginal
FI	facteur intrinsèque
FISH	hybridation *in situ* fluorescente
FLU	cortisol libre urinaire
FR	facteur rhumatoïde
FSH	folliculostimuline
FSH-RF	*FSH-Releasing Factor*
FT3	tri-iodothyronine libre
FT4	thyroxine libre
FTA	*Fluorescent Treponema Antibody*
G	giga (10^9)
GEHT	Groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose
GEU	grossesse extra-utérine
γ-GT	gamma-glutamyltranspeptidase
GH	*Growth Hormone*
GH-RF	*GH – Releasing Factor*
GH-RH	*GH – Releasing Hormone*
G6PD	glucose-6-phosphate-déshydrogénase
GMSI	gammapathie monoclonale de signification indéterminée
GNMP	glomérulonéphrite membrano-proliférative primitive
GnRH	*Gonadotropin Releasing Hormone*
GR	globule rouge
GRF	*Growth Releasing Factor*
GVH	*Greffon Versus Host*
GW	granulomatose de Wegener
HAS	Haute autorité de santé
HAV	*Hepatitis A Virus*
HB	hépatite B
Hb	hémoglobine
HbA1c	hémoglogine glyquée
HBPM	héparine de bas poids moléculaire
HBV	*Hepatitis B Virus*
HC	hépatite C

HCG *Human Chorionic Gonadotropin*
HCV *Hepatitis C Virus*
HDL *High Density Lipoprotein*
HDV *Hepatitis D Virus*
hGH *human Growth Hormone*
HGPO hyperglycémie provoquée par voie orale
HHC hypercalcémie humorale des cancers
HHI hypogonadisme hypogonadotrophique idiopathique
5-HIA 5-hydroxy-indole-acétique
HIV *Human Immunodeficiency Virus*
HLA *Human Leukocyte Antigen*
HLM hématies-leucocytes par minute
HNF héparine non fractionnée
HOP hyperoxalurie primaire
Hp *Helicobacter pylori*
HPLC chromatographie liquide haute pression
HPV *Human Papillomavirus*
HTA hypertension artérielle
HVA acide homovanillique
HVG hypertrophie ventriculaire gauche

IA indice d'avidité
IC insuffisance cardiaque
ID intradermique
IDM infarctus du myocarde
IEC inhibiteur de l'enzyme de conversion
IFI immunofluorescence indirecte
IFM incompatibilité fœtomaternelle
Ig immunoglobuline
IGF *Insulinlike Growth Factor*
IHA inhibition de l'hémagglutination
IMAO inhibiteur de la monoamine-oxydase
INH isoniazide
INR *International Normalized Ratio*
IRA insuffisance rénale aiguë
IRM imagerie par résonance magnétique
ISI index de sensibilité international

LAL leucémie aiguë lymphoblastique
LAM leucémie aiguë myéloïde
LBA lavage broncho-alvéolaire
LCAT lécithine-cholestérol-acyltransférase
LCR liquide céphalorachidien
LDH lactico-déshydrogénase
LDL *Low Density Lipoprotein*
LEAD lupus aigu disséminé
LED lupus érythémateux disséminé
LH *Luteinizing Hormone*
LLA leucémie lymphoblastique aiguë
LLC leucémie lymphoïde chronique
LMC leucémie myéloïde chronique
LMNH lymphome malin non hodgkinien
LP libération prolongée

MAO Monoamine-oxydase
MDRD *Modification of Diet in Renal Disease*
MGG May-Grünwald-Giemsa (coloration)
mmHg millimètre de mercure
MN métanéphrine (ou métadrénaline)
MNI mononucléose infectieuse
MPO myéloperoxydase
MST maladie sexuellement transmissible

N normale
NA noradrénaline
NCEP *National Cholesterol Education Program*
NEFA *Non Esterified Fatty Acid*
NEM néoplasie endocrinienne multiple
NFS numération formule sanguine
NIL/M *Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy*
NMN normétanéphrine (ou norméadrénaline)
NSE *Neuron Specific Enolase*

17-OHCS 17-hydroxy-corticostéroïde
OAP œdème aigu du poumon
OCT ornithine-carbamyltransférase

PA pression artérielle
PAL phosphatases alcalines
PAPP-A *Pregnancy Associated Plasma Protein A*
PAS acide para-aminosalicylique
p-ANCA ANCA antimyélopéroxydase
PBD réaction de Paul-Bunnell-Davidsohn
PBG porphobilinogène
PBJ protéine de Bence Jones
PBS pouvoir bactéricide du sérum
PCR *Polymerase Chain Reaction*
PCT porphyrie cutanée tardive
PDF produit de la dégradation de la fibrine
PDH pyruvate-déshydrogénase
PEC porphyrie érythropoïétique congénitale
PGT pregnanetriol
pH potentiel hydrogène
Pi *Proteinase Inhibitor*
PIF *Prolactin Inhibiting Factor*
PL ponction lombaire
PM poids moléculaire
PN polynucléaire
PPE protoporphyrine érythrocytaire
PPZ protoporphyrine liée au zinc
PR polyarthrite rhumatoïde
PR3 protéinase 3
PSA *Prostate Specific Antigen*
PTH parathormone
PTHrP *Parathyroid Hormone-related Peptide*

PTI purpura thrombopénique idiopathique
PTT purpura thrombotique thrombocytopénique
PVC prélèvement de villosités choriales

RAA rhumatisme articulaire aigu
RAI recherche d'agglutinines irrégulières
RAST *Radio Allergo Sorbent Test*
RCH rectocolite hémorragique
RCP résumé des caractéristiques du produit
RF *Releasing Factor*
RGB réaction biologique de grossesse
Rh Rhésus
RH *Releasing Hormone*
RIA *Radio-Immuno Assay*
RIPA *Radio-Immunoprecipitation Assay*
RIST *Radio-Immunosorbent Test*
RNP *Ribonucleoprotein*
Rs-Tf récepteur soluble de la transferrine
R-Tf récepteur de la transferrine
rT3 tri-iodothyronine inverse

SA semaine d'aménorrhée
SAPL syndrome des anticorps antiphospholipidiques
SCA syndrome coronarien aigu
SCS syndrome de Churg et Strauss
S-DHEA sulfate de déhydroépiandrostérone
SGA streptocoque du groupe A
SHBG *Sex Hormon Binding Protein*
SHU syndrome hémolytique et urémique
SIADH syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique
Sida syndrome immunodéficitaire acquis
STH somatotrophine

T3 tri-iodothyronine
T4 tétra-iodothyronine ou thyroxine
TA trou anionique
TCA temps de céphaline activée
TCK temps de céphaline kaolin
TCMH teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
TCT thyrocalcitonine
TDR test de diagnostic rapide
TEBG *Testosterone Estradiol Binding Globulin*
TGA transglutaminase
TGB thyroglobuline
THC tétrahydrocannabinol
TIAC toxi-infection alimentaire collective
Tn troponines
TP taux de prothrombine
t-PA activateur tissulaire du plasminogène
TPHA *Treponema Pallidum Hemagglutination Assay*
TPI *Treponema Pallidum Immobilization*
TPO thyroperoxydase
TQ temps de Quick

TRH *Thyrotropin Releasing Hormone*
TRP taux de réabsorption tubulaire du phosphore
TRU test respiratoire à l'urée marquée
TS temps de saignement
TSH *Thyroid Stimulating Hormone*

U unité
UFC unité formant colonies
UI unité internationale

VCA *Viral Capsid Antigen*
VDRL *Venereal Disease Research Laboratory*
VEMS volume expiratoire maximal seconde
VIP peptide vasoactif intestinal
VG valeur globulaire
VGM volume globulaire moyen
VGT volume globulaire total
VIH virus de l'immunodéficience humaine
VIP *Vaso-Intestinal Peptide*
VLDL *Very Low Density Lipoprotein*
VMA acide vanylmandélique
VPN valeur prédictive négative
VPP valeur prédictive positive
VS vitesse de sédimentation globulaire
VWF facteur Willebrand

WR Waaler-Rose

Avant-propos

Depuis longtemps, l'examen clinique ne se termine pas au cabinet du médecin ou au lit du malade, mais au laboratoire ou dans les salles d'imagerie.

Les examens de laboratoire qui, fort injustement, sont parfois qualifiés de « complémentaires » – alors qu'ils sont si souvent indispensables – trouvent les bactéries et les cellules anormales, détectent les anticorps, évaluent le fonctionnement des organes, scrutent le milieu intérieur, examinent les gènes. Comment s'en passer ?

Notre pays dispose d'un réseau d'excellents laboratoires publics et privés bien équipés qui se soumettent aux contrôles de qualité les plus stricts ainsi que de biologistes d'une particulière qualité. C'est une sacrée chance.

Mais un résultat aussi rigoureusement établi soit-il, aussi performant soit-il, doit être interprété à la lumière des données cliniques, de la technique utilisée par le laboratoire, et des données de la littérature exprimant le mieux l'opinion scientifique.

Ce petit livre souhaite aider le clinicien dans cette tâche. Se voulant instrument de pratique quotidienne, il est volontairement schématique et ne prétend pas à l'exhaustivité. Il cherche simplement à traduire au mieux la pratique de la médecine interne générale, celle de ville, comme celle de l'hôpital.

Son objectif serait atteint s'il pouvait aider à mieux comprendre, à mieux interpréter pour mieux soigner.

René Caquet
Professeur honoraire à l'Université Paris XI
Médecin honoraire de l'hôpital de Bicêtre

Note

Les résultats des examens sont exprimés d'une part en unités traditionnelles, d'autre part en unités SI (système international d'unités) sauf pour les valeurs de l'hémogramme qui sont exprimées uniquement en unités SI, plus simples et plus maniables.
Dans le système SI l'unité de volume, le litre, est notée l. Il est toléré toutefois de la noter L lorsque la police d'impression choisie pourrait prêter à des confusions entre l et un autre caractère (1 par exemple). Cette tolérance a été utilisée ici : L, mL, μL… etc.
La mesure d'une activité enzymatique dépend du milieu réactionnel choisi, du pH, de la température, etc. Dans ce livre, les valeurs données comme usuelles correspondent aux choix recommandés par la Société française de biologie clinique.
Elles sont fournies en « unités enzymatiques » (U) bien que le katal ait remplacé celles-ci, car le katal reste peu utilisé.

Examens de laboratoire courants : valeurs normales

Sang

Paramètre	Unités traditionnelles	Unités SI
Acide urique (homme)	40 à 60 mg/L	240 à 360 µmol/L
ACTH (à 8 h du matin)	< 50 pg/mL	10 µmol/L
Albumine	40 à 50 g/L	650 à 800 µmol/L
Ammoniaque (sang artériel)	< 0,5 mg/L	< 15 µmol/L
Amylase	10 à 45 UI/L	
Apolipoprotéine A1	1,20 à 1,80 g/L	
Bicarbonates (adulte)	22 à 26 mEq	ou mmol/L
Bilirubine	< 12 mg/L	< 20 µmol/L
Calcium	95 à 105 mg/L	2,2 à 2,6 mmol/L
Cholestérol (adulte après 50 ans)	< 2 g/L	< 5 mmol/L
Cortisol (le matin)	50 à 200 ng/mL	0,15 à 0,7 µmol/L
Créatinine (homme adulte)	9 à 15 mg/L	80 à 120 µmol/L
Fer (homme adulte)	65 à 180 µg/dl	12 à 30 µmol/L
Fibrinogène	2 à 4 g/L	
FSH (phase folliculaire)	2 à 10 UI/L	
Gamma-GT	< 35 UI/L	
Gaz du sang (1 kPa = 7,5 torrs)		
• **PaO_2**	90 à 100 Torr (mmHg)	12 à 13,3 kPa
• **SaO_2**	95 à 98 %	
• **$PaCO_2$**	35 à 45 Torr (mmHg)	4,7 à 5,3 kPa
Glucose	0,60 à 0,9 g/L	3,5 à 5 mmol/L
Haptoglobine	0,5 à 1,5 g/L	6 à 18 mmol/L
Immunoglobuline IgG	8 à 16 g/L	
Immunoglobuline IgM	0,5 à 2 g/L	
Ionogramme		
1) Anions (155 mEq)		
• **Chlorures**	100 à 110 mEq/L	(ou mmol/L)

Paramètre	Unités traditionnelles	Unités SI
• Bicarbonates	22 à 26 mEq/L	(ou mmol/L
• Sulfates et anions organiques	16 mg/L	< 7 mEq/L
• Protéines	75 mg/L	6 mEq/L
2) Cations (155 mEq)		
• Sodium	137 à 143 mEq/L	(ou mmol/L)
• Potassium	3,5 à 4,5 mEq/L	(ou mmol/L)
• Calcium	95 à 105 mg/L	2,2 à 2,6 mmol/L
LDH (adulte)	100 à 240 UI/L	100 à 240 UI/L
Magnésium (sérum)	18 à 22 mg/L	0,75 à 0,9 mmol/L
pH (sang artériel)	7,38 à 7,42	
Phosphatases alcalines (adultes)	50 à 130 UI/L	
Phosphore (adulte)	25 à 50 mg/L	0,8 à 1,6 mmol/L
Protéines sériques totales	60 à 80 g/L	
Protéines sériques (électrophorèse)		
• Albumine	60 % (43 g/L)	
• Alpha-1-globulines	2,5 à 6 % (3 g/L)	
• Alpha-2-globulines	6 à 10 % (6 g/L)	
• Bêtaglobulines	10 à 15 % (9 g/L)	
• Gammaglobulines	14 à 20 % (12 g/L)	
Taux de prothrombine	80 à 100 %	12 à 15 s
Transaminases		
• ASAT (TGO)	5 à 40 UI/L (à 30 °C)	
• ALAT (TGP)	5 à 35 UI/L (à 30 °C)	
Triglycérides (adulte)	< 1,30 g/L	< 1,6 mmol/L
VS Après 1 heure	3 à 8 mm	

Urine

Paramètre	Unités traditionnelles	Unités SI
Acide urique (adulte)	0,200 à 0,650 g/L	1,5 à 4,8 mmol/24 h
Acide vanyl-mandélique (adulte)	1 à 6 mg/24 h	5 à 30 mmol/24 h
Calcium	0,100 à 0,250 g/24 h	2,5 à 6,5 mmol/24 h
Clairance de la créatinine endogène		
• **Homme**	120 ± 20 mL/min	
• **Femme**	115 ± 16 mL/min	
HLM		
• **Hématies**	< 5 000	
• **Leucocytes**	< 5 000	
pH	4,6 à 8	
Potassium	40 à 100 mEq/24 h	40 à 100 mmol/24 h
Sodium	100 à 300 mEq/24 h	100 à 300 mmol/24 h
Urée	15 à 30 g/24 h	250 à 500 mmol/24 h

Liquide céphalorachidien

Paramètre	Valeurs normales
Cytologie	< 3 à 5 cellules/μL
Glucose	La moitié de la glycémie
Protéines (région lombaire)	0,30 à 0,50 g/L

Numération globulaire normale (SI)

Paramètre	Valeurs normales
Hématies	
• **Homme**	4,5 à 6 T/L
• **Femme**	4 à 5,4 T/L
• **Enfant (> 1 an)**	3,6 à 5 T/L
Leucocytes	
• **Homme**	4 à 10 G/L
• **Femme**	4 à 10 G/L
• **Enfant**	4 à 12 G/L
Plaquettes	150 à 500 G/L

Il est possible de trouver dans la littérature des valeurs légèrement différentes de celles proposées ici, qui correspondent à 95 % de la population générale.

Numération et formule sanguine normale en fonction de l'âge

Paramètre	Homme adulte	Femme	Enfant	Nouveau-né
Nombre de globules rouges (10^{12}/L)	4,5 à 6	4 à 5,4	3,6 à 5	5 à 6
Hémoglobine (g/dL)	13 à 18	12 à 16	12 à 16	14 à 20
Hématocrite	0,40 à 0,54	0,37 à 0,47	0,36 à 0,44	0,44 à 0,60
VGM (μm^3)	85 à 98	85 à 98	70 à 86	100 à 110
CCMH (g/dL)	32 à 36	32 à 36	32 à 36	32 à 36
TCMH (pg)	27 à 32	27 à 32	25 à 32	29 à 37
Nombre de leucocytes (10^9/L)	4 à 10	4 à 10	4 à 12	10 à 25
P. neutrophiles (10^9/L)	1,5 à 7	1,5 à 7		
P. éosinophiles (10^9/L)	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 1
P. basophiles (10^9/L)	< 0,05	< 0,05	0	0
Lymphocytes (10^9/L)	1 à 4	1 à 4	4 à 8	2 à 10
Monocytes (10^9/L)	0,1 à 1	0,1 à 1		
Nombre de plaquettes (10^9/L)	150 à 500	150 à 500	150 à 500	150 à 500

Hormones

Paramètre	Valeurs normales
FSH (femme) phase folliculaire	< 10 UI/L
LH (femme) phase folliculaire	< 5 UI/L
FSH LH (homme)	3 à 7 UI/L
Prolactine	< 20 ng/mL
Estradiol	
• Phase folliculaire	50 pg/mL
• Phase lutéale	150 pg/mL
• Pic	250 pg/mL
Δ4-androstènedione (femme)	< 3 ng/mL
Testostérone (femme)	< 0,5 ng/mL
Testostérone (homme adulte)	4 à 8 ng/mL
T4 libre	8 à 28 pg/mL
TSH	0,4 à 4 mU/L
Cortisol plasmatique (à 8 heures)	50 à 200 ng/mL
FLU	20 à 50 µg/24 h
ACTH (à 8 heures)	< 50 pg/mL

ACE
voir Antigène carcino-embryonnaire

Acétone
voir Corps cétoniques

Acide β-hydroxybutyrique
voir Corps cétoniques

Acide Δ-aminolévulinique (ALA) urinaire

Lors de la synthèse hépatique et médullaire de l'hème, l'acide Δ-aminolévulinique (ALA) est transformé en porphobilinogène (PBG) par la delta-aminolevulinate-déshydrogénase. En cas de porphyrie, qu'elle soit héréditaire ou acquise (saturnisme), il n'est plus converti en PBG, s'accumule et passe en grande quantité dans les urines.

Précautions de prélèvement

Les urines sont recueillies en milieu acide, à l'abri de la lumière et de la chaleur. Il est usuel de doser la créatinine urinaire et de rapporter le résultat à la quantité de créatinine excrétée, ce qui permet d'éviter un recueil des urines de 24 heures.

Valeurs usuelles

< 4 mg/g de créatinine ou < 3,5 µmol/mmol de créatinine urinaire.

Clinique

Saturnisme

Le plomb en inhibant la Δ-aminolévulinate-déshydrogénase qui transforme l'acide Δ-aminolévulinique en PBG entraîne une accumulation d'ALA détectable dans les urines. Aussi l'augmentation de l'ALA dans les urines traduit-elle une imprégnation au plomb dans les semaines ayant précédé le recueil urinaire.
Le tableau des maladies professionnelles n° 1 retient pour le syndrome biologique de saturnisme chronique un ALA urinaire > 15 mg/g de créatinine (associé à une plombémie > 800 µg/L).

Porphyries

L'excrétion urinaire de l'ALA et du porphobilinogène augmente au cours des crises des trois porphyries hépatiques aiguës : porphyrie aiguë intermittente, coproporphyrie et porphyrie variegata. Cette élévation (> 20 mg/24 heures) permet de reconnaître rapidement une porphyrie aiguë chez une malade (les crises aiguës touchent les femmes dans 80 % des cas) se plaignant de douleurs abdominales, ou agitée et confuse (voir p. 283).

Tyrosinémie héréditaire

L'ALA urinaire est augmenté dans la tyrosinémie de type I, une maladie autosomique récessive exceptionnelle se traduisant par une nécrose hépatocellulaire avant l'âge de 15 mois ou, plus tard, par un rachitisme hypophosphatémique.

Remarque

Il n'y a pas d'augmentation de l'ALA ni du PBG dans la porphyrie cutanée tardive.

Acide 5-hydroxy-indole-acétique (5-HIAA) urinaire

La sérotonine (5-hydroxy-tryptamine) synthétisée dans les neurones sérotoninergiques, dans les cellules entérochromaffines du tube digestif et les plaquettes est principalement oxydée en acide 5-hydroxy-indole-acétique (5-HIAA) qui passe dans les urines. La présence d'une grande quantité de 5-HIAA dans les urines témoigne d'une hypersécrétion de sérotonine, en pratique d'une tumeur carcinoïde.

Précautions de prélèvement

Avant le prélèvement, éviter les aliments riches en tryptophane et sérotonine : ananas, avocats, bananes, chocolat, fruits secs, kiwis, pamplemousses, tomates.
Urines de 24 heures recueillies dans un récipient en plastique sur 10 mL d'acide chlorhydrique 6 ou 12N afin d'abaisser le pH autour de 2.

Valeurs usuelles

5-45 µmol/24 h ou 0,7-3,60 µmol/mmol de créatinine.

Clinique : tumeurs carcinoïdes

Les tumeurs carcinoïdes du grêle (mais aussi des bronches, des ovaires, des testicules) sont des tumeurs d'évolution lente produisant de la sérotonine. Lorsque la sécrétion de sérotonine est importante, elles se traduisent par un syndrome carcinoïde associant flushes cutanés, diarrhée et, une fois sur deux, une endocardite fibroplastique. La survenue d'un syndrome carcinoïde est de mauvais pronostic car il est l'expression d'une forte masse tumorale avec souvent des métastases hépatiques et ganglionnaires.
La sérotonine est très élevée dans le sang total. L'élimination urinaire de 5-HIAA est massive.
Les tumeurs carcinoïdes rectales ne sont pratiquement jamais sécrétantes et ne donnent pas de syndrome carcinoïde.

Acide hyaluronique

L'acide hyaluronique est un polysaccharide synthétisé notamment par les cellules mésenchimateuses et principalement éliminé de la circulation par les cellules endothéliales du foie.
C'est un marqueur de la fibrose hépatique. Son dosage est surtout utilisé dans la surveillance des maladies chroniques du foie.

Précautions de prélèvement

Prélèvement sur tube sec ou hépariné, chez un malade à jeun (indispensable), en l'absence de maladie inflammatoire articulaire, d'injection récente d'acide hyaluronique intra-articulaire ou cutanée.

Valeurs usuelles

Chez l'adulte : < 60 µg/L.

Clinique

Maladies chroniques du foie

La fibrose hépatique, dont le stade le plus évolué est la cirrhose, complique toutes les maladies chroniques du foie. Le diagnostic en est classiquement porté par la ponction biopsie hépatique, geste invasif, peu renouvelable et non dénué de critiques, d'où la recherche, depuis plusieurs années, de marqueurs susceptibles de la remplacer.
Parmi ceux-ci, l'acide hyaluronique est probablement le marqueur direct le plus fiable comme l'ont montré plusieurs études qui ont mis en évidence une bonne corrélation entre la concentration sérique d'acide hyaluronique et les scores histologiques de fibrose au cours des hépatopathies chroniques quelle qu'en soit la cause. C'est surtout un bon marqueur négatif, une concentration < 60 µg/L permettant d'exclure une cirrhose ou une fibrose extensive.
Sa concordance avec les deux tests de fibrose hépatique les mieux validés peut être résumée dans le tableau suivant :

Fibrose	Acide hyaluronique (µg/L)	Fibrotest	Fibroscan (kPa)
Absente	< 60	< F2	< 7,1
Modérée	60-75	F2	7,1-9,5
Sévère	> 75	> F3	> 9,5

Mésothéliome

L'acide hyaluronique est un marqueur de mésothéliome, une tumeur pleurale maligne, souvent secondaire à une exposition à l'amiante.

L'élévation est surtout marquée dans le liquide pleural mais elle n'est pas spécifique et ne concourt guère au diagnostic qui est affaire de pleuroscopie et de biopsie.

Autres affections

La concentration en acide hyaluronique est augmentée dans l'intoxication au paracétamol, les épisodes d'ischémie-reperfusion, la polyarthrite rhumatoïde.

Acide lactique (lactate)

Le lactate est la forme ultime de la dégradation anaérobie du glucose qui a lieu dans les muscles et les hématies. Cette réaction est accélérée par l'hypoxie ; le lactate sanguin augmente donc dans toutes les hypoxies sévères. Les ions lactates sont utilisés pour la néoglucogenèse ; toute diminution de celle-ci augmente également la lactatémie.

Précautions de prélèvement

Prélever chez un sujet à jeun, au repos, car la lactatémie augmente après l'effort musculaire et les repas. Voie artérielle (comme pour les gaz du sang) ou à la rigueur ponction veineuse sans garrot sur tube contenant de l'héparine et un inhibiteur de la glycolyse érythrocytaire (si la glycolyse n'est pas bien inhibée la lactatémie augmente). Transport au laboratoire dans la glace. Centrifugation et dosage immédiat.

Valeurs usuelles (chez l'adulte)

- Sang artériel : < 1 mmol/L (90 mg/L).
- Sang veineux : 0,5 à 2 mmol/L (50 à 180 mg/L).

Facteur de conversion :

- mg/L × 0,011 = mmol/L.

Acidoses lactiques (lactate > 4 mmol/L)

Acidose lactique par anoxie

L'hyperlactatémie peut être due à une hyperproduction par hypoxie. C'est le cas des insuffisances respiratoires aiguës, des collapsus prolongés, des chocs des états de mal convulsifs au cours desquels l'acidose lactique est habituelle.

Acidose lactique du diabétique

Une acidose lactique du diabétique est suspectée devant un tableau d'acidose métabolique avec polypnée de Kussmaul, sans corps cétoniques dans les urines, chez un diabétique de type 2, à l'occasion d'une insuffisance cardiaque respiratoire ou rénale.

L'acidose est sévère. Dans le sang, le pH est bas, voisin de 7, les bicarbonates sont inférieurs à 10 mmol/L, le trou anionique est considérablement augmenté (souvent 35-50 mmol/L). La lactatémie est supérieure à 6 mmol/L (20 voire 30 mmol/L).

Acidose lactique par toxicité mitochondriale (antirétroviraux)

L'acidose lactique est une complication rare mais grave du traitement de l'infection à VIH (virus de l'immunodéficience humaine) par les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse. Elle s'annonce par un amaigrissement, de la dyspnée et de la fatigabilité musculaire. Le tableau clinique est celui d'une altération majeure de l'état général, avec dyspnée, défaillance hépatorénale et cardiaque. Les lactates sont supérieurs à 5 mmol/L.

Des hyperlactatémies modérées sont plus fréquentes, asymptomatiques ou se signalant par des myalgies, des nausées et des douleurs abdominales dans un contexte de lipoatrophie. Une hyperlactatémie supérieure à 2 mmol/L implique généralement un changement de traitement.

Glycogénose hépatique

La lactatémie est augmentée, la glycémie abaissée dans la glycogénose hépatique de type I ou maladie de von Gierke. Cette affection, transmise sur le mode autosomique récessif, est due à un déficit en glucose-6-phosphatase, une enzyme qui permet la transformation de glucose-6-phosphate en glucose. Elle se traduit par une hypoglycémie chronique avec hyperlactatémie apparaissant vers 3-4 mois, une hépatomégalie due à l'accumulation du glycogène dans le foie, une hypotonie. Le diagnostic repose sur la ponction biopsie hépatique.

Acide oxalique (oxalate)

L'acide oxalique provient, pour une faible part, des apports alimentaires et pour l'essentiel du métabolisme (de l'acide ascorbique et du glycocolle). C'est un produit terminal éliminé exclusivement dans les urines.

Précautions de prélèvement

Éviter de prendre de la vitamine C, pendant au moins 48 heures avant le dosage car l'oxalate peut résulter de la transformation de l'acide ascorbique.
Prélèvement sanguin à jeun de préférence.
Urines de 24 heures prélevées sur 5 mL d'HCl 10N et conservées à + 4 °C pendant la durée du recueil afin d'empêcher la cristallisation de l'oxalate.

Valeurs usuelles

Elles varient selon les techniques. À titre indicatif, chez l'enfant de plus de 15 ans et l'adulte :

- sang : < 33 µmol/L (< 3 mg/L) ;
- urines : < 500 µmol/24 heures (soit 45 mg).

Facteur de conversion :

- mg/L × 11 = µmol/L.

Clinique

Hyperoxaluries primaires ou endogènes

Elles sont rares, de transmission autosomique récessive.
L'hyperoxalurie primaire de type I (HOP1), ou oxalose, est due à un déficit hépatique en alanine-glyoxylate aminotransférase (AGT), Il en résulte une hyperproduction d'oxalate. L'hyperoxalurie est très importante, supérieure à 1 200 µmol/24 h, pouvant atteindre 6 mmol/24 h, associée à une augmentation massive de la glycolaturie.
L'affection se révèle dès l'enfance par une lithiase rénale oxalocalcique sévère bilatérale récidivante avec néphrocalcinose qui provoque une insuffisance rénale. Lorsque celle-ci apparaît, l'oxalurie diminue et l'oxalate se dépose dans de nombreux organes (cœur, rétine, téguments, nerfs) de sorte que le seul traitement curatif à ce stade est la double greffe hépatique et rénale. Chez un tiers des patients environ, un traitement à forte dose par la vitamine B6 (pyridoxine) qui est la coenzyme de l'AGT ralentit l'évolution.
L'hyperoxalurie primaire de type 2 (HOP2) ou acidurie L-glycérique est due à un déficit en D glycérate-déshydrogénase. Elle se traduit par une lithiase rénale moins sévère. L'oxalate urinaire est augmenté ainsi que le L-glycérate sans élévation de la glycolaturie.

Hyperoxaluries exogènes

Elles sont beaucoup plus fréquentes.
Une hyperoxalurie modérée (< 800 µmol/24 h) peut être due à une consommation excessive d'aliments riches en oxalate : épinards essentiellement, rhubarbe, oseille, betteraves, thé et surtout… chocolat.
L'hyperoxalurie entérique résulte d'une augmentation de l'absorption intestinale d'oxalate en rapport avec une entéropathie avec malabsorption des graisses : résection iléale, court-circuit destiné à traiter l'obésité, maladie de Crohn, etc. La diminution de l'absorption des graisses provoque la fixation du calcium sur les acides gras et non plus sur l'oxalate qui, resté libre dans la lumière intestinale, est absorbé de façon excessive. L'oxalurie dépasse 1 000 µmol (1 mmol)/24 h et s'accompagne d'une hypocalciurie et d'une hypermagnésurie.
La mucoviscidose se complique dans 10 % des cas environ d'une lithiase oxalocalcique en relation avec le déficit pancréatique externe.

Hyperroxalémies

L'hyperoxalémie est une complication de l'insuffisance rénale chronique terminale à l'origine d'arthropathies microcristallines et de néphrocalcinose. L'oxalémie est dosée chez les malades en dialyse afin d'adapter l'efficacité de celle-ci.
L'intoxication aiguë à l'éthylène-glycol (utilisé dans l'industrie comme solvant et comme antigel) provoque une production massive d'oxalate et une acidose métabolique grave. L'oxalémie est très élevée.

Remarque

Bien que 60 à 70 % des calculs urinaires soient des calculs d'oxalate, une hyperoxalurie franche est rarement constatée au cours des lithiases de l'adulte. Il est possible néanmoins que certaines d'entre elles soient dues à des hyperoxaluries modérées, intermittentes (consommation irrégulière d'aliments riches en oxalate) ou postprandiales méconnues.

Acide urique (urate) sanguin

L'acide urique est le terme ultime de la dégradation de trois purines (guanine, hypoxanthine et xanthine) qui proviennent pour une faible part de l'alimentation, et pour l'essentiel de la purinosynthèse endogène qui résulte du catabolisme des acides nucléiques.
Il est éliminé dans les urines.

Précautions de prélèvement

L'uricémie augmentant après les repas, les excès alcooliques et les efforts physiques importants, il faut prélever sur un patient à jeun, au repos.
Recueil du sang sur tube sec ou hépariné (pas d'oxalate ou de fluorure qui perturbent les dosages).
Si le patient est traité par perfusion d'urate-oxydase (pour prévenir une insuffisance rénale aiguë au cours de chimiothérapies intensives), envoyer immédiatement le prélèvement au laboratoire dans la glace.

Valeurs usuelles

- Homme : 40 à 60 mg/L ou 240 à 360 µmol/L.
- Femme : 30 à 50 mg/L ou 180 à 300 µmol/L.
- Enfant : 25 à 40 mg/L ou 150 à 240 µmol/L.

Facteur de conversion :
- mg/L × 5,95 = µmol/L.

Clinique

Hyperuricémie (> 70 mg/L soit 416 µmol/L)

Hyperuricémie primaire, goutte

La plupart des hyperuricémies sont *primaires* et le signe d'une *goutte primitive*. La goutte est fréquente dans les pays industrialisés. Son diagnostic repose sur le terrain (homme de plus de 35 ans, traitement par diurétiques au long cours, excès de boissons alcoolisées dont la bière), les caractéristiques des accès localisés au début au gros orteil, leur sensibilité à la colchicine, la présence de tophus, la mise en évidence de microcristaux dans le liquide articulaire.
Une uricémie > 420 µmol/L (> 70 mg) est quasi constante dans la goutte. Mais l'uricémie a peu d'intérêt dans le diagnostic de l'arthrite goutteuse car lors des crises aiguës, elle est souvent basse. Le dosage de l'uricémie contribue en revanche au suivi des patients traités.

Hyperuricémies secondaires

Les hyperuricémies secondaires, rarement symptomatiques, peuvent être dues à une augmentation de la production d'acide urique comme dans les beuveries à la bière, les lyses tumorales provoquées par la chimiothérapie des hémopathies malignes (les combattre par la perfusion d'une urate-oxydase recombinante).

Elles peuvent être dues à une diminution de l'élimination rénale de l'acide urique comme dans les traitements par le pyrazinamide (*Pirilène*) qui entraînent constamment une hyperuricémie sans conséquence clinique (sauf chez le goutteux) et surtout l'insuffisance rénale chronique, où l'hyperuricémie est habituelle mais n'est traitée que lorsqu'elle dépasse 600 µmol/L.
Au cours d'une grossesse à risque, une augmentation de l'uricémie au-dessus de 330 µmol/L (60 mg/L) est l'un des premiers signes de toxémie, précédant les signes cliniques.

Hypo-uricémie (< 25 mg/L soit 150 µmol/L)

L'hypo-uricémie n'a aucune conséquence clinique, mais c'est un signe qui peut aider à reconnaître une affection méconnue jusque-là. L'hypo-uricémie reconnaît trois causes :

- un traitement médicamenteux inhibant la synthèse de l'acide urique (allopurinol) ou augmentant sa clairance (phénylbutazone), cas de loin le plus fréquent ;
- une diminution de synthèse de l'acide urique en rapport avec une insuffisance hépatique sévère, ou un déficit héréditaire en xanthine-oxydase (très rare) ;
- une augmentation de l'excrétion urinaire de l'acide urique provoquée par une tubulopathie (syndrome de Fanconi) ou idiopathique.

Remarque

L'hyperuricémie asymptomatique est fréquente : 5 % des sujets normaux ont une uricémie > 480 mol/L (80 mg/L) et 0,5 % une uricémie > 535 mol/L (90 mg/L).

Acide urique (urate) urinaire

Valeurs usuelles

- Chez l'adulte : 200 à 650 mg/24 h (1,5 à 4 mmol/24 h).
- Chez l'enfant : 0,2 à 2 mmol/24 h.

Clinique

Lithiase urique

Environ 10 % des calculs urinaires sont des calculs d'acide urique (radiotransparents mais échogènes et visibles au scanner). La lithiase urique est favorisée par un pH urinaire bas au-dessous de 5 ou 6 tout au long du nycthémère, une uricurie élevée > 800 mg/24 h, soit 4,8 mmol/24 h (750 mg chez la femme) et un faible volume urinaire, augmentant la concentration d'acide urique. C'est l'une des complications de la goutte bien que l'hyperuricurie ne frappe qu'un tiers seulement des goutteux. Environ 25 % des malades souffrant de lithiase calcique ont une hyperuricosurie supérieure à 800 mg/24 h.

Une précipitation intrarénale de cristaux d'acide urique est possible en cas d'hyperuricurie massive au cours de chimiothérapies.

Syndromes de Fanconi

L'hyperuricurie est habituelle dans les syndromes de Fanconi de l'enfant (idiopathiques ou dans le cadre d'une cystinose) et de l'adulte (toxique ou en rapport avec une immunoglobuline anormale). L'uricémie est normale.

Pour les syndromes de Fanconi voir Bicarbonates *page 62.*

ACTH

L'ACTH (*Adrenocorticotropic Hormone*) est synthétisée par les cellules corticotropes hypophysaires stimulées par la *Corticotropin Releasing Hormone* (CRH) hypothalamique et rétroinhibées par les glucocorticoïdes (cortisol, cortisone, prednisolone, triamcinolone, dexaméthasone).
Sa sécrétion suit un rythme circadien : maximale le matin après 6 à 8 heures de sommeil, elle diminue dans la journée pour être au plus bas vers minuit.

Précautions de prélèvement

Afin de tenir compte des variations circadiennes de la sécrétion, le prélèvement est généralement fait le matin, entre 6 et 8 heures, lorsque la sécrétion d'ACTH est au plus haut. L'ACTH plasmatique est fragile. Le sang recueilli dans un tube hépariné (contenant éventuellement des inhibiteurs de protéases), réfrigéré, doit être envoyé immédiatement au laboratoire.

Valeurs usuelles

À faire préciser par le laboratoire.
À titre indicatif :

- à 8 heures du matin : < 50 pg/mL (< 10 pmol/L) ;
- le soir : < 20 pg/mL.

Clinique

Insuffisance surrénale

Une insuffisance surrénale primaire se reconnaît à une fatigue vespérale avec hypotension orthostatique et surtout une mélanodermie. Le cortisol plasmatique mesuré à 8 heures du matin est < 30 ng/mL. La concentration plasmatique d'ACTH est toujours élevée, au-dessus de 100 pg/mL (22 pmol/L). C'est le meilleur signe de l'insuffisance surrénale primaire, présent même lorsque celle-ci n'est que partielle.

Syndrome de Cushing

Un syndrome de Cushing se reconnaît à une obésité de la moitié supérieure du corps, un aspect bouffi et rouge du visage, des vergetures, un hirsutisme, une augmentation du cortisol sanguin ou salivaire à minuit.
Le dosage de l'ACTH permet de préciser le mécanisme du syndrome de Cushing en indiquant s'il s'agit d'un syndrome de Cushing secondaire à une production exagérée d'ACTH (syndrome de Cushing-ACTH dépendant) ou à une hypersécrétion surrénalienne primitive (syndrome de Cushing-ACTH indépendant).
L'ACTH plasmatique est effondrée, inférieure à 10 pg/mL (2,2 pmol/L) en cas d'hypercortisolisme d'origine primitivement surrénalienne (qui, dans ce cas, rétro-inhibe la production hypophysaire d'ACTH).
L'ACTH est supérieure à 20 pg/mL (4,4 pmol/L) lorsque le syndrome de Cushing est ACTH-dépendant. Le freinage fort à la dexaméthasone (voir page 152) distingue alors une maladie de Cushing due à un adénome hypophysaire où persiste une régulation partielle (le test est positif) et les tumeurs malignes (bronchiques principalement) échappant à toute régulation (test négatif).

Activité anti-Xa

La mesure de l'activité anti-Xa consiste à évaluer la capacité des médicaments anticoagulants possédant une activité anti-Xa à inhiber le facteur Xa et, par suite, la coagulation.
Le dosage de l'activité anti-Xa plasmatique permet de tester l'activité des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) qui, à la différence de l'héparine non fractionnée standard, ont une activité antithrombine (anti-IIa) faible, ainsi que les médicaments possédant une activité anti-Xa spécifique (comme le fondaparinux : *Arixtra®*).

Précautions de prélèvement

L'activité anti-Xa est mesurée 4 heures après la 3e injection si l'héparine est injectée 2 fois par jour, 4 heures après la seconde injection si elle est délivrée une fois par jour.
Respecter les règles de prélèvement pour tests de l'hémostase. Voir page 339. Taux de prothrombine.
Préciser au laboratoire le nom du médicament, son indication et la posologie (les réactifs diffèrent selon les anticoagulants).

Résultats

Les résultats des tests chromogéniques (les plus utilisés) sont exprimés en unités internationales (UI) par mL.
Pour les nouveaux antithrombotiques à activité anti-Xa tels que le fondaparinux, les résultats sont exprimés en ng ou µg de produit/mL ; pour le danaparoïde de sodium (*Orgaran®*), les résultats sont exprimés en unités anti-Xa danaparoïde de sodium/mL.

Clinique

La mesure de l'activité antifacteur Xa est inutile au cours des traitements préventifs des thromboses par les HBPM. Il n'y a pas d'autre surveillance biologique à instaurer que la surveillance des plaquettes 2 fois/semaine, jusqu'au 21e jour, puis 1 fois/semaine pour dépister une éventuelle thrombopénie induite par l'héparine, accident grave imposant l'arrêt immédiat du traitement.
Elle n'est utile que chez les grands obèses (l'héparine se résorbe mal chez eux), les grands dénutris (risque de surdosage), chez les insuffisants rénaux dont la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 60 mL/min (l'insuffisance rénale allonge la demi-vie des HPBM qui sont contre-indiquées lorsque la clairance de la créatinine est < 30 mL/min) ou pour dépister un surdosage chez un patient présentant une hémorragie inexpliquée.
Chez ces patients, 4 heures après une injection d'HBPM, l'activité anti-Xa (l'héparinémie) attendue est de 0,2 (risque faible) à 0,45 UI/mL (risque élevé), lorsque l'héparine est injectée à titre préventif, de 0,5 à 1 UI/mL lorsqu'elle est utilisée pour traiter une thrombose veineuse.
Il est déconseillé de dépasser une valeur > 1 UI anti-Xa/mL sous *Lovenox®* et 1,5 UI anti-Xa/mL sous *Innohep®*.

Agglutinines froides

Les agglutinines froides sont des autoanticorps capables d'agglutiner les globules rouges à froid. Ce sont des IgM de spécificité anti-Ii (dirigés contre un antigène polysaccharidique du système Ii précurseur du group Lewis). Ces anticorps se fixent sur les érythrocytes entre 0 et 4 °C, et les agglutinent jusque vers 20-25 °C provoquant des obstructions vasculaires. Les hématies agglutinées sont lysées lorsque la température du sang redevient normale.
L'existence d'agglutinines froides est parfois suspectée par le laboratoire lorsque des hématies sont agglutinées sur les parois du tube anticoagulé ou lorsque certains résultats sont aberrants : VGM > 130 fL, CCMH très supérieure à 36 g/100 mL, numération des hématies basse contrastant avec une hémoglobine normale.

Recherche

Prélèvement et transport doivent se faire à 37 °C jusqu'à décantation afin d'éviter la fixation des anticorps sur les hématies du prélèvement.
La recherche repose sur un test d'agglutination d'hématies pratiqué à 4 °C.

Clinique

Des titres faibles d'agglutinines froides peuvent être retrouvés chez des sujets normaux (jusqu'au 1/32).
Des agglutinines froides peuvent être produites au cours des infections à virus d'Epstein-Barr (mononucléose infectieuse), ou à cytomégalovirus sans avoir de traduction clinique ; elles constituent l'un des signes biologiques de la pneumonie à mycoplasme.
La maladie chronique des agglutinines froides est une anémie rare, souvent grave, due à la production en grande quantité d'autoanticorps antiérythrocytaires par les lymphocytes B. S'observant surtout chez l'homme après 60 ans, elle se révèle par une acrocyanose provoquée par le froid, due à l'agglutination des GR dans les capillaires cutanés, réversible avec le réchauffement. La maladie est chronique, se traduisant par des poussées d'hémolyse chaque hiver. Elle est souvent liée à une prolifération lymphoïde monoclonale (lymphome, maladie de Waldenström) qu'elle peut précéder.
Le titre des agglutinines froides est très élevé (de 1/500 à 1/100 000).
Des formes aiguës s'observent chez l'enfant de moins de 5 ans, après une mononucléose infectieuse, une infection à cytomégalovirus ou à mycoplasme. Elles peuvent être sévères mais guérissent généralement sans séquelles.

Agglutinines irrégulières
voir Recherche d'anticorps irréguliers (RAI)



ALAT
voir Transaminases

Albumine

Synthétisée par le foie, la sérum-albumine sert de transporteur à de nombreux ligands et joue un rôle capital dans le maintien de la pression oncotique du plasma. C'est de loin la protéine la plus abondante dans le sérum (60 % des protéines sériques).

Valeurs usuelles

Chez l'adulte et l'enfant de plus d'un an : 40 à 50 g/L (650 à 800 µmol/L).

Clinique

Une hypoalbubinémie témoigne soit d'une insuffisance de synthèse, soit d'une exagération des pertes protidiques.

Insuffisances d'apport ou de synthèse

Elles peuvent être dues à une insuffisance d'apport en acides aminés (dénutrition) : l'hypoalbuminémie s'intègre ici dans un tableau polycarentiel. Celui-ci n'est pas réservé aux pays en voie de développement, on peut en rencontrer en Occident parmi les populations défavorisées.
Elles sont surtout causées par une insuffisance hépatocellulaire. L'hypoalbubinémie est, avec l'abaissement des facteurs du complexe prothrombine, le meilleur signe d'une insuffisance hépatocellulaire. Le degré d'hypoalbubinémie en précise la gravité.

Pertes protéiques

Syndromes néphrotiques

Les pertes urinaires d'albumine caractérisent le syndrome néphrotique. Défini par une albuminémie < 30 g/L et une protéinurie > 3 g/jour (50 mg/kg/jour chez l'enfant), un syndrome néphrotique est facile à reconnaître. Le profil électrophorétique a un aspect en double bosse avec élévation des $\alpha 2$, des β et diminution des γ globulines. Il s'y associe une hyperlipidémie avec une cholestérolémie de l'ordre

de 3 à 5 g/L (8 à 13 mmol/L) dont l'importance est inversement corrélée à celle de la diminution de l'albuminémie.
Le syndrome néphrotique constitue un risque de thromboses veineuses lié en partie à la baisse de la concentration plasmatique de l'AT et de la protéine S dont la fuite urinaire accompagne celle de l'albumine.
Les syndromes néphrotiques de l'enfant sont dus à une « néphrose lipoïdique » ou glomérulonéphrite à lésions glomérulaires minimes (ou à une hyalinose segmentaire et focale qui est peut-être la même maladie). Chez l'adulte, la cause la plus fréquente de syndrome néphrotique est la glomérulonéphrite extramembraneuse.

Malabsorptions

Les pertes digestives d'albumine sont dues à une malabsorption découverte d'ordinaire lors du bilan d'une diarrhée chronique. L'hypoalbubinémie s'accompagne d'une hypocalcémie-hypophosphatémie, d'une anémie microcytaire ferriprive.
Toutes les malabsorptions des entéropathies chroniques, maladie cœliaque, maladie de Whipple, grêle court, lymphome intestinal, peuvent entraîner une hypoalbubinémie.
La maladie cœliaque se traduit chez l'adulte par de la diarrhée, des douleurs abdominales et, dans 20 % des cas, par une malabsorption avec hypoalbubinémie, anémie, carence en folates. La recherche d'anticorps antitransglutaminase (TGA) et anti-endomysium contribue au diagnostic (voir p. 49).
La lymphangiectasie intestinale frappe les enfants et les adultes jeunes ; elle se révèle par des œdèmes et une diarrhée. L'hypoalbubinémie s'accompagne d'une baisse des immunoglobulines, de la transferrine et de la céruléoplasmine.

Remarque

La calcémie dépend de la concentration en albumine. *Cf.* Calcium page 73.
Le trou anionique (voir Ionogramme plasmatique page 213) est normalement constitué pour les deux tiers par la forme anionique de l'albumine dissociée. Aussi en cas d'hypoalbubinémie, le trou anionique peut paraître normal alors qu'il est comblé par des acides.

Albumine urinaire

voir Microalbuminurie
voir Protéinurie

Alcool (éthanol)

L'alcool est responsable d'intoxications aiguës, pas toujours évidentes. À l'inverse, plusieurs affections comme l'hypoglycémie, l'hémorragie méningée simulent l'intoxication alcoolique aiguë. Le dosage de l'éthanol est donc d'un grand intérêt en pratique médicale d'urgence. Il mériterait d'être demandé plus souvent.
Le dosage est effectué soit par oxydoréduction selon la méthode de Cordebard (arrêté du 27 septembre 1972), soit par chromatographie en phase gazeuse (arrêté du 6 mars 1986), soit encore par méthode enzymatique utilisant l'éthanol-déshydrogénase, un peu moins sensible que les précédentes, mais rapide et plus simple. Cette dernière n'est réglementairement valable que si le biologiste qui la pratique est expert devant les tribunaux.

Précautions de prélèvement

5 mL de sang sur fluorure de sodium.
20 mL répartis sur deux flacons scellés (l'un étant réservé à une éventuelle contre-expertise), en cas de prélèvement médicolégal.

Attention

La peau ne doit en aucun cas être nettoyée à l'aide d'alcool, d'éther ou de teinture d'iode mais avec un antiseptique en solution aqueuse.

Valeurs usuelles

L'alcoolémie est nulle chez un sujet n'ayant pas absorbé d'alcool. Des valeurs < 0,30 g/L (6,5 mmol/L) sont considérées comme habituelles chez l'adulte dans notre pays.

Facteur de conversion :
- g/L × 21,7 = mmol/L.

Clinique

Conduire en ayant une alcoolémie supérieure à 0,50 g/L est un délit.
L'absorption d'un litre de vin ordinaire ou de son équivalent en alcool élève l'alcoolémie à environ 1 g/L (21,7 mmol/L) dans l'heure qui suit.
Entre 1 et 3 g/L (21,7 et 65,15 mmol/L), les signes de l'ébriété sont plus ou moins marqués selon l'âge, le degré d'accoutumance, la prise éventuelle de médicaments et la susceptibilité individuelle.

Au-delà de 3 g/L (65,15 mmol/L), un coma alcoolique est possible, avec hypoglycémie ou acidocétose.

Rappel

Le degré alcoolique (titre) d'une boisson est le pourcentage d'éthanol pur contenu dans celle-ci. En pratique, 1 L de boisson alcoolisée contient autant de cL d'alcool pur que son titre en ° (1 L de vin à 12° contient 12 cL d'alcool). La densité de l'alcool est de 0,8.
Il n'y a pas de « digestion » de l'alcool. Tout l'alcool bu est absorbé (principalement par le jéjunum) et passe intégralement dans le sang. Le passage de l'alcool dans le sang est rapide ; l'alcoolémie maximale est atteinte en une {1/2} heure à jeun, en {3/4} d'heure si l'alcool est pris au cours d'un repas. La destruction de l'alcool est assurée à 90 % par le foie ; elle est lente et la diminution de l'alcoolémie est de l'ordre de 0,15 g/h en moyenne mais il existe de grandes variations individuelles.

Aldolase

Les aldolases qui scindent le fructose diphosphate en deux trioses phosphates sont présentes dans les tissus où se produit une glycolyse (ou une glycogénolyse), notamment les muscles (aldolase A), le foie (aldolase B), le cerveau (aldolase C). Dans le sérum, l'aldolase est majoritairement de type A. Elle est dosée lorsqu'une atteinte musculaire est suspectée.

Précautions de prélèvement

Prélever chez un sujet à jeun et au repos depuis au moins 30 minutes afin d'éviter les augmentations liées à l'activité musculaire. Les hématies étant riches en aldolases, la moindre hémolyse fausse le dosage.
Les corticoïdes augmentent l'aldolase sérique (× 2) ; les œstrogènes la diminuent. Se méfier de ces éventuelles interférences.

Valeurs usuelles

Variables selon les laboratoires.
À titre indicatif : 2 à 5 U/L avec la méthode recommandée par la Société française de biologie clinique (à 340 nm à 30 °C).
Les concentrations sont plus élevées chez l'enfant : 10 à 25 U/L avant 3 ans, 5 à 15 U/L entre 3 et 10 ans.

Clinique

L'activité aldolasique du sérum augmente dans des affections très diverses comme l'infarctus du myocarde, les hépatites virales aiguës, les anémies mégaloblastiques mais leur dosage n'est pas utilisé dans ces pathologies.

Myopathies

L'aldolase est particulièrement élevée dans la dystrophie musculaire de Duchenne de Boulogne (plus de 10 fois la normale), mais cette élévation n'est pas requise pour poser le diagnostic. La maladie, due à l'absence de dystrophine, est récessive liée à l'X, transmise par la mère. Elle débute à l'âge de 2-3 ans par des chutes, des troubles de la marche. Elle se traduit par un déficit des quatre membres, prédominant à la ceinture pelvienne et aux membres inférieurs. Le diagnostic est porté sur la biopsie musculaire qui objective l'absence de dystrophine et la mise en évidence d'anomalies du gène DMD.

L'élévation de l'aldolase est moins marquée dans la maladie de Landouzy-Déjerine ou dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale, maladie familiale à transmission autosomique dominante se traduisant par une faiblesse des muscles du visage et de la ceinture scapulaire qui diminue la mobilité faciale et projette les épaules en avant, faisant saillir les scapulas. Le diagnostic repose sur l'analyse de l'ADN (mettant en évidence une diminution des répétitions d'une séquence particulière à l'extrémité du bras long du chromosome 4).

Myosites

L'activité aldolasique est également augmentée au cours des atteintes dysimmunitaires des muscles striés, polymyosites, dermatomyosites et myopathies à inclusions.

Ces affections se manifestent par un déficit moteur douloureux des ceintures avec en outre, en cas de dermatomyosite, un érythème périorbitaire en lunette, un érythème squameux de la sertissure des ongles. Le dosage de l'aldolase permet de suivre l'évolution sous traitement.

Remarque

Dans les affections musculaires, l'élévation des aldolases est parallèle à celle de la créatine-phosphokinase (CPK) dont le dosage est plus courant (voir page 111).

Aldostérone

Sécrétée par la zone glomérulée de la corticosurrénale, l'aldostérone augmente la réabsorption tubulaire du sodium, provoque une excrétion de potassium et d'ions H^+. Elle régule ainsi la balance sodée et le volume sanguin circulant, favorisant la rétention sodée et la fuite potassique.

Sa sécrétion est sous la dépendance du système rénine angiotensine (SRA) de sorte que son dosage est couplé à celui de la rénine.

Elle est parfois appelée « hormone de l'hypertension » et c'est à ce titre qu'elle est dosée.

Précautions de prélèvement

Vérifier que le patient a bien suivi le régime prescrit, normosodé et enrichi en potassium, depuis au moins une semaine. Recueillir les urines pour dosage de contrôle de la natriurèse.

S'assurer de l'arrêt des bêtabloquants depuis une semaine, des diurétiques, des IEC et des AINS depuis 15 jours, de spironolactone depuis 6 semaines.

Réaliser deux prélèvements de 5 mL de sang sur héparine ou EDTA : le premier à 8 heures du matin, sur un sujet couché depuis la veille au soir (ou au moins depuis une heure) ; le second après 1 heure de déambulation. Demander que soient dosées aldostérone et rénine plasmatiques dans les deux prélèvements.

Valeurs usuelles

Variables selon les laboratoires.

En moyenne :

- sujet couché : 55 à 380 pmol/L (20 à 140 ng/L) en régime normosodé ;
- sujet debout : 100 à 600 pmol/L (30 à 220 ng/L) en régime normosodé.

Chez l'insuffisant cardiaque, l'aldostéronémie peut atteindre 3 000 ng/L (8 322 pmol/L).

Au troisième trimestre de la grossesse, la concentration d'aldostérone est multipliée par deux.

Facteur de conversion :

- ng/L × 2,77 = pmol/L.

Clinique

Hypoaldostéronismes

Une diminution de l'aldostéronémie (avec rénine élevée) s'observe dans les insuffisances surrénales lentes (maladie d'Addison) où l'aldostérone est inférieure à 10 ng/L en position couchée. L'hypoaldostéronisme n'est pas strictement nécessaire au diagnostic biologique qui repose sur l'association d'une hypocortisolémie et d'une élévation de l'ACTH.

L'aldostérone est normale dans les insuffisances surrénales d'origine haute hypophysaire.

Hyperaldostéronismes primaires : hypertensions avec hypokaliémie

Le dosage de l'aldostérone est surtout utilisé pour rechercher un hyperaldostéronisme primaire lorsqu'une hypertension artérielle s'accompagne d'une hypokaliémie.

L'hyperaldostéronisme primaire est rare (au plus 1 % des hypertensions) mais doit être recherché devant une hypertension artérielle avec hypokaliémie < 3,6 mmol/L vérifiée à deux reprises, d'origine rénale (kaliurèse > 20-30 mmol/24 h), éventuellement en cas d'hypertension non modifiée par une trithérapie bien observée ou une HTA chez un patient de moins de 30 ans.

Si la rénine est basse (moins de 10 pg/mL en position couchée) et l'aldostérone augmentée, le diagnostic d'hyperaldostéronisme primaire est probable. Pour le confirmer, il est nécessaire de mettre en évidence l'autonomie de la production d'aldostérone par :

- une augmentation franche de la production d'aldostérone avec, à deux reprises, une aldostéronémie > 180 pg/mL (500 pmol/L) et/ou une aldostéronurie > 23 µg/24 h (63 nmol/24 h) ;
- et un rapport aldostérone sur rénine nettement augmenté (ce rapport diffère d'une étude à l'autre et d'une technique de dosage à l'autre. Se renseigner auprès du laboratoire).

L'hyperaldostéronisme primaire est soit tumoral dû à un adénome unilatéral de la corticosurrénale (syndrome de Conn) curable par la chirurgie, soit idiopathique en rapport avec une hyperplasie stimulable et freinable des deux glandes surrénales, et relevant d'un traitement médical.

La distinction entre adénome et hyperplasie est difficile, assurée par des services spécialisés au moyen de tests dynamiques et d'examens d'imagerie spécifiques.

Hyperaldostéronismes secondaires

Les hyperaldostéronismes secondaires à une stimulation du SRA sont de loin les plus nombreux.

La plupart sont dus à une hypersécrétion de rénine due à une déplétion sodée (diurétiques) ou une hypovolémie (insuffisance cardiaque, cirrhose ascitique). L'aldostérone n'est pas dosée dans ces situations.

Certains, rares, sont dus à une diminution de la perfusion rénale par sténose de l'artère rénale (dysplasique ou athéromateuse) augmentant l'activité rénine. Ils se traduisent par une hypertension avec hypokaliémie et élévation de l'aldostérone (N × 3 à 5).

Syndrome de Bartter

Le syndrome de Bartter associe une hypokaliémie avec alcalose, une augmentation de la rénine et de l'aldostérone, une insensibilité à l'angiotensine II. Transmis selon le mode autosomique récessif, il se manifeste chez le nourrisson par une polyuro-polydipsie, un arrêt de la croissance, une alcalose hypokaliémique.

Alpha-1-antitrypsine (α-1-AT)

Cette glycoprotéine, synthétisée par le foie, présente dans le plasma à un taux élevé (elle représente 90 % des α-1-globulines plasmatiques) est l'inhibiteur de protéase le plus abondant du sang circulant. Son activité antiprotéase s'exerce surtout vis-à-vis de l'élastase (plus que de la trypsine, de sorte qu'elle est assez mal nommée). Elle inhibe notamment l'élastase qui est produite dans les poumons par les granulocytes neutrophiles et qui tend à détruire les alvéoles pulmonaires.

Le déficit en α-1-antitrypsine est facilement reconnu à l'électrophorèse standard des protéines devant l'absence d'α-1-globuline. Son dosage dans le sérum permet de le quantifier.

Valeurs usuelles

- 1,5 à 3 g/L (dans le sérum).
- > 25 µmol/L.

Clinique

Déficits en alpha-1 antitrypsine

Une concentration d'alpha-1-AT inférieure à 0,5 g/L doit faire rechercher un variant de l'enzyme.

L'α-1-antitrypsine comporte plus de 60 variants, initialement classés en fonction de leur mobilité électrophorétique : F (*fast*), M (*medium*), S (*slow*) et Z (très lent). Ces variants dépendent du système génétique dit Pi (pour *Protease inhibitor*) dont la transmission est autosomique codominante (comme pour les groupes sanguins).

En France l'homozygotie MM est rencontrée dans 90 % de la population générale. Elle correspond à un taux normal d'α-1-AT.

Près de 10 % des Européens sont porteurs de l'une des deux principales mutations du gène. La plus commune est la mutation S (Glu264Val). Elle entraîne chez les homozygotes SS une diminution de moitié de la concentration d'α-1-AT sans trouble apparent.

La mutation Z (Glu342Lys) est plus sévère : l'α-1-AT est effondrée (< 0,30 g/L ou 5 µmol/L, voire nulle) chez les homozygotes ZZ ou les hétérozygotes composites ZS. Le poumon est alors mal protégé des agressions protéolytiques surtout chez les fumeurs. La mutation empêche la sécrétion d'alpha 1-antitrypsine des hépatocytes vers le plasma. L'alpha1-AT s'accumule dans les hépatocytes où elle est visible sous la forme de grosses granulations PAS+.

Chez 20 % environ des enfants homozygotes « ZZ », cette accumulation provoque une hépatite cholestatique néonatale qui peut évoluer, dans un quart des cas, vers une cirrhose nécessitant une transplantation hépatique à l'adolescence.

Les adultes homozygotes « ZZ » et les hétérozygotes composites « ZS » ont également un risque accru d'emphysème pulmonaire avant 40 ans car, chez eux, faute d'α-1-AT suffisante, l'élastase libérée par les granulocytes au cours des infections pulmonaires détruit progressivement le tissu de soutien pulmonaire. Le risque est accru

chez les fumeurs car le tabagisme augmente le nombre et l'activité des granulocytes neutrophiles, ce qui libère de l'élastase.
L'identification du variant en cause se fait habituellement par isoélectrophorèse. Un test Elisa est disponible pour le variant PiZ.
Le diagnostic prénatal repose sur la recherche de la mutation PiZ sur l'ADN fœtal à partir des villosités choriales ou du liquide amniotique.

Inflammations

L'α-1-antitrypsine fait partie des « protéines de l'inflammation ». Une inflammation peut donc masquer un déficit modéré.
Dans les maladies inflammatoires de l'intestin (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), la clairance fécale de l'α-1-AT est augmentée proportionnellement aux pertes protéiques. Sa mesure est parfois utilisée pour suivre l'évolution de ces affections.

Alphafœtoprotéine (AFP)

Premier marqueur tumoral à avoir été découvert, l'alphafœtoprotéine est une glycoprotéine du sérum fœtal (d'où son nom) que l'on retrouve dans le sang maternel. Elle atteint son maximum vers la 32e semaine. Après la naissance elle disparaît, remplacée par la sérum-albumine et n'est présente ensuite qu'à l'état de trace. Sa réapparition chez l'enfant ou chez l'adulte s'observe dans les cancers du foie et du testicule, sans doute en raison d'une dérépression du gène codant pour cette protéine.

Valeurs usuelles

- Chez l'adulte : < 10 ng/mL.
- Chez l'enfant : 10 000 à 100 000 ng/mL à la naissance. Décroissance très rapide en quelques semaines. Les taux de l'adulte sont atteints à la fin de la première année.
- Chez la femme enceinte (entre 15 et 18 SA) : entre 34 et 58 ng/mL (28 et 48 UI/mL) < 300 ng/mL.

Facteur de conversion :
- I UI = 1,12 ng.

Clinique

Hépatocarcinomes

L'AFP est un marqueur d'hépatocarcinome. Cette tumeur se développe exceptionnellement dans un foie sain. Elle complique presque toujours une hépatopathie chronique (hémochromatose, hépatites B et C notamment).
Le dosage régulier de l'AFP contribue au diagnostic de l'hépatocarcinome au cours de la surveillance d'une hépatopathie chronique. Les élévations sont souvent franches : 200-400 ng/mL.
Le dosage de l'AFP est un bon élément de surveillance après exérèse de la tumeur. Une diminution franche est le témoin d'un traitement efficace. Une remontée est le signe d'une reprise évolutive.

Cancers du testicule

Cancer de l'homme jeune, le cancer du testicule comprend d'une part des séminomes (traités par radiothérapie) et d'autre part des tumeurs embryonnaires (relevant de la chimiothérapie).
Des élévations supérieures à 200-400 ng/mL associées à une élévation des β-hCG marquent les tumeurs non séminomateuses du testicule.
Le dosage de l'AFP, s'il concourt au diagnostic d'un gros testicule, est surtout important pour le suivi thérapeutique. La guérison ne peut être affirmée que si l'AFP revient à des valeurs usuelles. Toute élévation évoque une récidive.

Autres cancers

L'AFP est élevée (généralement de façon modérée) dans de nombreux cancers : tératocarcinomes ovariens surtout mais aussi cancers du pancréas, de l'estomac ou des bronches (même en l'absence de métastases hépatiques).

Dépistage des malformations fœtales au cours de la grossesse

Une augmentation de l'AFP dans le sérum maternel au cours du deuxième trimestre de la grossesse peut indiquer une malformation du tube neural (spina bifida aperta, anencéphalie). Dans ce cas, l'AFP augmente de façon très importante dans le liquide amniotique recueilli par amniocentèse précoce entre la 14e et la 16e semaine. Ce dosage est indiqué en cas d'antécédents familiaux ou de découverte à l'échographie fœtale d'une anomalie du tube neural.

Associée à celle de la fraction libre d'hCG et de l'estriol non conjugué entre la 15e et la 18e semaine d'aménorrhée, la mesure de l'alphafœtoprotéine plasmatique permet d'évaluer le risque de trisomie 21, la plus fréquente des anomalies chromosomiques. Le risque de trisomie est signalé par une augmentation de l'hCG et une diminution significative de l'AFP. Le dosage de ces marqueurs ne permet pas d'établir un diagnostic formel, mais associé aux résultats de l'échographie à la recherche d'une augmentation de clarté nucale, il permet d'évaluer le risque de trisomie. Ce risque est calculé grâce à un logiciel prenant en compte, outre les valeurs trouvées, l'âge de la femme, son poids, le tabagisme. Lorsqu'il est égal ou supérieur à 1/250, une amniocentèse est proposée (voir page 174 hCG).

Amibiase

Cette parasitose strictement humaine due à *Entamoeba histolytica* se contracte surtout dans les pays tropicaux où elle est très fréquente. C'est une « maladie des mains sales ».

Clinique

La « dysenterie amibienne » se caractérise par une diarrhée banale sans fièvre, des douleurs abdominales avec épreinte et ténesme rectal. Les selles sont afécales, glairosanglantes, « crachats rectaux ».
L'évolution est rapidement favorable grâce au traitement, Des troubles fonctionnels intestinaux succèdent parfois à l'amibiase aiguë.
Il est rare que se produise une dissémination vers le foie. L'amibiase hépatique se traduit par une fièvre élevée à 40 °C et une hépatomégalie douloureuse. Abcédée, elle est visible en échographie. Une pleuropnemopathie de la base droite par contiguïté peut la compliquer.

Diagnostic

Examen parasitologique des selles

L'examen à 37 °C de selles émises au laboratoire permet de déceler les formes « histolytica » d'*E. histolytica* : formes végétatives, mobiles par pseudopodes, hématophages pathogènes et de les distinguer des formes *minuta*, formes végétatives mobiles, non hématophages et non agressives, rencontrées chez les porteurs sains ou en cas d'amibiase insuffisamment traitée.
Sur des selles plus tardives, des techniques de concentration permettent de rechercher la présence de kystes. La distinction entre *E. histolitica* et *E. dispar*, espèce très proche mais non pathogène, peut se faire au moyen d'anticorps monoclonaux spécifiques.

Sérologie

Le diagnostic sérologique de l'amibiase qui utilise plusieurs techniques (agglutination de particules de latex, Elisa) est de grande valeur dans les localisations extra-intestinales, car à ce stade tardif, *Entamoeba histolytica* n'est retrouvée dans les selles qu'une fois sur dix. Les anticorps apparaissent précocement à des taux significatifs. Leur diminution est gage de guérison, leur remontée signe de rechute.
Ce sérodiagnostic est de peu d'intérêt dans les formes intestinales peu productrices d'anticorps.



Aminotransférases
voir Transaminases

Ammoniaque plasmatique – ammonium

L'ammoniaque prend naissance au cours de la désamination des protéines dans l'intestin, et les muscles. Elle est incorporée dans de la glutamine qui assure son transport vers le foie. Dans le foie, la glutamine est transformée en urée (cycle de Krebs de l'urée). Le foie étant le seul organe capable d'éliminer l'ammoniaque, on comprend que son élévation traduise une atteinte hépatique.
Au pH du sang, l'ammoniémie est à 98 % sous forme ionisée (NH_4^+), l'ammoniaque (NH_4) ne représente que 2 %.

Précautions de prélèvement

Le sang, artériel ou veineux, recueilli sur anticoagulant (pas d'héparinate d'ammonium), en évitant toute hémolyse, doit être transporté dans la glace, au laboratoire. Le dosage est réalisé dans la demi-heure qui suit. Éviter tout contact avec la fumée de tabac qui contient des quantités importantes de NH_4^+ et les contaminations par la sueur.

Valeurs usuelles

Sang veineux :
- chez l'enfant et l'adulte : 15 à 40 µmol/L (0,3 à 0,7 mg/L) ;
- chez le nourrisson : 40 à 60 µmol/L, chez le nouveau-né : 40 à 100 µmol/L.

Les valeurs obtenues sur sang artériel ou capillaire sont plus élevées que celles obtenues avec du sang veineux (25 %).

Facteurs de conversion :
- mg/L × 58,7 = µmol/L.
- µmol/L × 0,017 = mg/L.

Clinique

Insuffisances hépatocellulaires et hypertension portale

L'hyperammoniémie est due avant tout aux grandes insuffisances hépatocellulaires de la phase terminale des cirrhoses ou des hépatites graves, virales ou toxiques.

La seconde cause est l'existence d'anastomoses portocaves comme c'est le cas dans l'hypertension portale lorsque se produit une hémorragie digestive car les protéines du sang présent dans l'intestin sont transformées en ammoniaque par la flore bactérienne. L'ammoniaque passe directement dans la grande circulation à la faveur des

anastomoses portocaves court-circuitant le foie et le mettant hors d'état de prélever l'ammoniaque dans la veine porte pour la détoxiquer. L'hyperammoniémie qui peut être très élevée (200 à 300 µmol/L) entraîne une encéphalopathie hépatique car l'ammoniaque est toxique pour le cerveau lorsque sa concentration sanguine excède 50 µmol/L.

Enzymopathies du cycle de l'urée

Une hyperammoniémie peut résulter d'un déficit génétique en l'une des six enzymes du cycle de l'urée, dont le plus fréquemment rapporté (1 sur 100 000 naissances) est le déficit en ornithine-carbamyltransférase (OCT), de transmission partiellement dominante liée à l'X. Les homozygotes de sexe masculin sont atteints d'une encéphalopathie hyperammoniémique d'évolution souvent fatale à la période néonatale.

Des déficits partiels à révélation tardive sont possibles chez des sujets hétérozygotes masculins ou des filles. Ils se révèlent par des signes épisodiques peu spécifiques : anorexie, dégoût des protéines, céphalées, vomissements, troubles du comportement, irritabilité, déficits moteurs transitoires. Le diagnostic est porté sur la mise en évidence d'une hyperammoniémie, d'une alcalose respiratoire, d'une oroticurie. L'activité enzymatique résiduelle des cellules jéjunales ou hépatiques est appréciée dans des services spécialisés.

Ammoniaque urinaire

Dans le rein, l'ammoniogenèse constitue la voie prédominante d'excrétion des ions H^+ (2/3 du débit urinaire des ions H^+). L'ammoniac NH_3 est formé dans la cellule tubulaire distale à partir de la glutamine. Il diffuse dans la lumière tubulaire où il fixe les ions H^+ pour former des ions NH_4^+ éliminés dans les urines. Dans la cellule tubulaire proximale, la sécrétion d'un ion H^+ permet parallèlement la régénération et la réabsorption d'un ion bicarbonate.

Précautions de prélèvement

Les urines doivent être recueillies sous HCl décinormal.

Valeurs usuelles

40 à 60 mmol/24 h.

Clinique

L'ammoniurie est généralement dosée, en même temps que les autres paramètres de l'équilibre acido-basique (bicarbonates, acidité titrable, pH urinaire, etc.) lors d'une épreuve d'acidification des urines, après charge en chlorure d'ammonium *per os* (0,1 g/kg de poids) ou chlorhydrate d'arginine par voie veineuse.

Insuffisance rénale

Dans l'insuffisance rénale chronique, la réduction de l'ammoniurie est constante, directement liée à la réduction néphronique. L'épreuve n'a pas à être pratiquée dans ce cas car elle est inutile et dangereuse.

Acidoses tubulaires

Les acidoses tubulaires se caractérisent par une acidose métabolique hyperchlorémique à trou anionique normal et une réduction inappropriée de l'excrétion urinaire d'ammonium. Elles se révèlent chez l'enfant par un retard de croissance, chez l'adulte par une lithiase urinaire récidivante.
On en distingue trois : l'acidose tubulaire proximale (type II), l'acidose tubulaire distale classique (type I) et l'acidose tubulaire distale hyperkaliémique (type IV). Après charge acide, l'ammoniurie reste normale dans l'acidose tubulaire proximale de type II, et dans l'acidose tubulaire distale de type I. Elle est très diminuée dans l'acidose tubulaire distale de type IV.

Acidose tubulaire proximale de type II (ATP)

Elle est liée à une diminution de la capacité de réabsorption de bicarbonate dans le tube proximal qui entraîne une fuite urinaire de bicarbonates jusqu'à ce que la concentration plasmatique des bicarbonates descende à un niveau suffisamment bas pour permettre la réabsorption de tout le bicarbonate. Les urines sont alors dépourvues de bicarbonates.
Les bicarbonates sont diminués dans le plasma. Le pH urinaire est approprié (entre 5 et 5,5) à l'acidose métabolique, l'excrétion de NH_4 est d'environ 50 mmol/24 h.

L'apport de bicarbonate par voie intraveineuse en ramenant la bicarbonatémie à la normale élève rapidement le pH urinaire.
L'ATP est rarement isolée. Elle s'intègre le plus souvent dans un syndrome de Fanconi (phosphaturie, glycosurie, aminoacidurie). Chez l'adulte, elle est secondaire à une amylose ou un myélome à chaîne légère.

Acidose tubulaire distale de type I (AT1)

Elle est due à un déficit de sécrétion des ions H^+ dans le tube distal, ce qui entraîne un pH urinaire élevé et fixe au-dessus de 5, même en présence d'une acidose plasmatique. L'AT1 est primitive, génétiquement transmise chez l'enfant se révélant par un retard de croissance staturale, une acidose plasmatique hyperchlorémique, une hypokaliémie, une hypercalciurie avec néphrocalcinose et une hypocitraturie. Une surdité peut être présente.
Le défaut d'acidification de l'urine peut être incomplet, révélé après une charge acide par du chlorure d'ammonium permettant de montrer que le tube distal est incapable de baisser le pH urinaire en dessous de 5,5 même lorsque la bicarbonatémie est inférieure à 18 mmol/L.
Chez l'adulte elle s'observe au cours de maladies auto-immunes (Sjögren, CBP, etc.).

Acidose tubulaire distale de type IV (AT4)

La plus fréquente chez l'adulte, elle résulte d'un déficit combiné d'excrétion des ions H^+ et des ions potassium. Elle se caractérise par une hyperkaliémie persistante et une acidose métabolique avec des bicarbonates inférieurs à 18 mmol/L. Elle est liée à une diminution de l'électronégativité luminale du tube distal réduisant la force électromotrice favorisant la sécrétion de H^+.
Cette diminution du voltage transépithélial peut être due à un hypoaldostéronisme ou une résistance à l'aldostérone. Elle se développe habituellement chez les patients souffrant d'une néphropathie interstitielle (défaut de voltage), d'une néphropathie diabétique (hypoporéninisme/hypoaldostéronisme) ou médicamenteuse (AINS, IEC, cyclosporine).

Amylase

Enzyme hydrolysant l'amidon, l'amylase est élaborée par le pancréas et les glandes salivaires. Elle se déverse dans le sérum chaque fois que se produit, dans ces glandes, une obstruction canalaire ou une nécrose cellulaire, puis passe dans les urines.

Précautions de prélèvement

Prélèvement sur tube sec ou hépariné. Les anticoagulants complexants comme l'oxalate, l'EDTA, le citrate sont à proscrire, les ions calcium étant indispensables à l'activité de l'enzyme. Éviter toute contamination par la salive ou la sueur qui sont particulièrement riches en amylase.

Valeurs usuelles

Les valeurs dépendent de la technique utilisée. Se renseigner auprès du laboratoire.
Chez l'adulte, avec la méthode recommandée par la Société française de biologie clinique : 10 à 45 U/L.
L'amylasémie est basse à la naissance. Les valeurs de l'adulte sont atteintes entre 5 et 10 ans.

Clinique

Hyperamylasémies salivaires

Au cours des oreillons, des infections bactériennes, des tumeurs ou des lithiases des glandes salivaires, une élévation modérée de l'amylasémie est habituelle.
L'alcoolisme chronique est également la cause d'une augmentation modeste ($N \times 2$ ou $N \times 3$) de l'amylasémie salivaire.

Hyperamylasémies pancréatiques et syndromes douloureux abdominaux

L'hyperamylasémie est un bon signe de pancréatite aiguë à condition d'exiger des concentrations élevées (au moins $N \times 5$). Elle est moins spécifique que l'hyperlipasémie (*voir page 226 Lipase*) et pour le diagnostic d'une pancréatite aiguë, il est préférable de doser la lipase.
En dehors des pancréatites, l'hyperamylasémie s'observe dans de nombreux syndromes douloureux abdominaux : migrations calculeuses à travers l'ampoule hépatopancréatique, perforation d'ulcère (passage de liquide gastrique contenant de l'amylase dans la cavité péritonéale), infarctus mésentérique, hémopéritoine. Wirsungographie rétrograde, injection d'opiacés (spasme de l'Oddi) peuvent également augmenter l'amylasémie.
La présence d'amylase dans le liquide pleural traduit une pleurésie pancréatique presque toujours satellite d'un faux kyste du pancréas.

Remarques

• L'augmentation de l'amylasurie est parallèle à celle de l'amylasémie mais avec un retard de 8 à 10 heures ; le dosage de l'amylasurie permet donc de dépister rétrospectivement une hyperamylasémie transitoire.
• En cas d'insuffisance rénale, l'amylasurie reste normale, ou peu augmentée même lorsque l'amylasémie est élevée.
• La macro-amylasémie est due à une captation de l'amylase sérique par des immunoglobulines. L'amylase ne peut plus être filtrée par le glomérule et il n'y a pas d'amylasurie. On ignore la signification de ce syndrome, qui frappe de 0,5 à 2 % de la population générale.

De nombreux médicaments entraînent une élévation de l'amylase : aspirine, diurétiques, corticostéroïdes, indométacine, dérivés morphiniques, etc.

Androstènedione (Δ-4-androstènedione)

Cet androgène qui circule dans le sang sous forme libre, non liée aux protéines, a une clairance métabolique constante ; sa concentration plasmatique reflète exactement le taux de production. Il est d'origine surrénalienne chez l'homme, d'origine ovarienne (2/3) et surrénalienne (1/3) chez la femme. C'est « l'androgène de l'ovaire ».

Précautions de prélèvement

Prélever de préférence au laboratoire ou transporter le prélèvement au laboratoire dans de la glace. Prélever le matin (cycle nycthéméral), plutôt au début du cycle.

Valeurs usuelles

- Chez la femme : < 3 ng/mL (10 nmol/L).
- Après la ménopause : < 1 ng/mL (3 nmol/L).
- Chez l'homme : 0,5 à 2,2 ng/mL.

Les valeurs élevées à la naissance dans les deux sexes baissent jusqu'à devenir très faibles au cours de la première année et ne remontent qu'à la puberté.

Facteurs de conversion :

- ng/mL × 3,5 = nmol/L ;
- nmol/L × 0,286 = ng/mL.

Clinique

Couplé à celui de la testostérone, le dosage de l'androstènedione contribue au diagnostic des hirsutismes.

Hirsutismes ovariens

La Δ-4-androstènedione est élevée (> 4 ng/mL) dans les hirsutismes ovariens.
Il peut s'agir d'une tumeur ovarienne si l'hirsutisme est apparu rapidement avec des signes de virilisation, s'associe à une aménorrhée et si testostérone et androstènedione sont très élevées. C'est rare.
Beaucoup plus fréquente est la dystrophie ovarienne polykystique qui se signale par une spanioménorrhée ou une aménorrhée secondaire, une tendance à l'obésité, un hirsutisme. L'hyperandrogénie se traduit par une Δ-4-androstènedione peu augmentée, la testostérone se situant entre 0,8 et 1,2 ng/mL. La LH plasmatique, accrue en permanence, s'élève de façon explosive après stimulation par LH-RH.

Hyperplasie congénitale des surrénales

En cas d'hirsutisme par déficit en 21-hydroxylase ou en 11-hydroxylase incomplet et de révélation tardive, l'augmentation de l'androstènedione s'associe à une augmentation de la 17-OH-progestérone au-delà de 5 ng/mL surtout après injection de *Synacthène*.

Hirsutismes idiopathiques

La Δ-4androsténedione plasmatique est normale ou modérément augmentée, la testostérone normale, en cas d'hirsutisme idiopathique dû à une sensibilité exagérée du follicule pileux à des androgènes produits en quantité normale. Le diagnostic peut être confirmé par la mesure du 3 alpha-androsténediol, qui reflète l'activité de la 5-alpha-réductase cutanée et dont l'élévation témoigne d'une consommation excessive d'androgènes par le follicule pilosébacé.

Remarque

La Δ-4 androstènedione est fortement diminuée dans les insuffisances surrénales primaires (maladie d'Addison).

Antibiogramme

L'antibiogramme se donne pour objet de mesurer la sensibilité d'une bactérie aux antibiotiques. Indispensable dès que l'infection est tant soit peu sévère, l'antibiogramme ne doit pas être systématique. Dans la majorité des cas, une antibiothérapie probabiliste fondée sur des critères épidémiologiques et adaptée au terrain permet un traitement précoce et efficace.

Concentration minimale inhibitrice d'un antibiotique (CMI)

La concentration minimale inhibitrice donne une idée de la sensibilité d'un germe à un antibiotique. Celle-ci est d'autant plus grande que la CMI est basse. La CMI d'un antibiotique sur une souche étudiée est définie comme la plus faible concentration d'antibiotiques inhibant (en milieu liquide ou gélosé) toute croissance bactérienne visible à l'œil nu, après 18 à 24 heures d'étuve à 36 °C.

Elle peut être déterminée en milieu liquide : une série de tubes contenant du bouillon de Mueller-Hinton est ensemencée avec un inoculum de 10^5 UFC/mL puis une gamme de dilutions, en progression géométrique de raison 2, d'un antibiotique donné est ajoutée.

Elle peut être déterminée en milieu solide : des boîtes de Pétri contenant de la gélose de Mueller-Hintonet contenant chacune une concentration donnée d'antibiotique sont ensuite ensemencées. Dans les deux cas, la méthode manuelle est longue et délicate. Mais elle peut être réalisée en microplaques, ce qui permet son automatisation.

Antibiogramme ou « méthode des disques »

En routine, la sensibilité d'une bactérie aux antibiotiques est étudiée par la technique de l'antibiogramme standard.

Des disques de papier buvard imprégnés d'une dose connue d'antibiotique sont placés à la surface d'une boîte de Pétri contenant un milieu solide (Mueller Hinton) préalablement ensemencée par inondation avec la culture bactérienne.

À partir des disques, l'antibiotique diffuse dans la gélose, sa concentration étant d'autant plus faible que l'on s'éloigne du centre du disque.

Après 24 heures d'incubation à 37 °C, chaque disque est entouré d'une zone d'inhibition de la croissance bactérienne dont le diamètre est plus ou moins grand selon l'antibiotique considéré. Le diamètre, mesuré en mm, est relié de façon linéaire à la CMI (voir courbe). Plus le diamètre de la zone indemne de colonie bactérienne est grand, plus la souche est sensible à l'antibiotique. Plus il est petit, plus le germe est résistant.

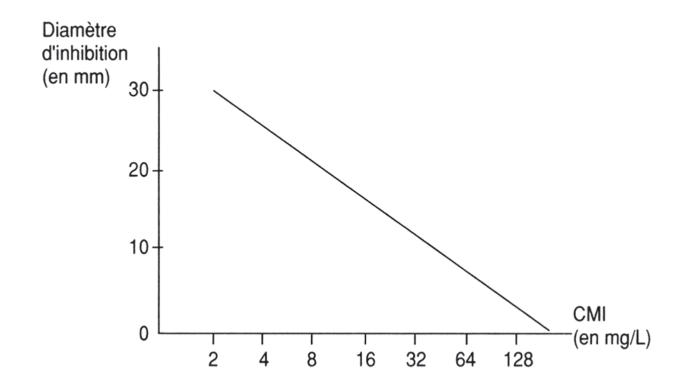
La souche bactérienne est définie comme sensible (S), intermédiaire (I) ou résistante (R), en comparant les différents diamètres d'inhibition à des abaques. Selon le Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie :

- une souche sensible est une souche pour laquelle la probabilité de succès thérapeutique est forte dans le cas d'un traitement par voie systémique avec la posologie recommandée dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) ;

• une souche résistante est une souche pour laquelle il existe une forte probabilité d'échec thérapeutique quels que soient le type de traitement et la dose d'antibiotique utilisée ;
• une souche de sensibilité intermédiaire est une souche pour laquelle le succès thérapeutique est imprévisible. Ces souches forment un ensemble hétérogène pour lequel les résultats obtenus *in vitro* ne sont pas prédictifs d'un succès thérapeutique. En effet, ces souches :
  – peuvent être dotées d'un mécanisme de résistance dont l'expression *in vitro* est faible, alors qu'elle est forte *in vivo*,
  – peuvent présenter un mécanisme de résistance dont l'expression est suffisamment faible qu'elles puissent être atteintes par un traitement local, une augmentation des doses par voie générale ou une concentration particulière de l'antibiotique *in situ*.

Automates

Aujourd'hui les laboratoires utilisent de plus en plus des automates d'identification et d'antibiogramme. Ce sont des incubateurs-lecteurs capables de réaliser à la fois l'identification des bactéries et la mesure de leur résistance aux antibiotiques. Ils comportent des galeries miniaturisées pour l'identification qui repose sur plusieurs dizaines de caractères biochimiques, donc fiable et qui plus est, rapide.
Le résultat de l'identification est disponible avant celui de l'antibiogramme, souvent dès la 4e heure, permettant une première orientation diagnostique. La résistance aux antibiotiques est obtenue ensuite, en moins de 6 heures pour certains antibiotiques.
Pour interpréter un antibiogramme, le laboratoire établit des phénotypes de résistance obtenus à partir de combinaisons particulières d'antibiotiques. Il en déduit le mécanisme de résistance à l'aide de logiciels appropriés qui prennent en compte la recherche d'enzymes inactivant les antibiotiques contenus dans la bactérie étudiée.



Anticoagulant circulant (anticoagulant de type lupique)

voir Anticorps antiphospholipides

Anticorps anti-ADN natif (Ac anti-ADNn)

Les autoanticorps anti-ADN natif (ADNn) ou double brin sont spécifiques du lupus érythémateux disséminé (LED).
Trois méthodes permettent de les détecter :

- le test de Farr (RIA en phase soluble) consiste à incuber le sérum du malade avec de l'ADN radiomarqué, puis à précipiter les immunoglobulines par du sulfate d'ammonium. Si le sérum contient des anticorps, l'ADN radioactif est entraîné dans le culot avec les immunoglobulines comme le montre la radioactivité du culot. Les résultats sont exprimés en UI ou en pourcentage d'ADN précipité ;
- l'immunofluorescence sur *Crithidia luciliae* (IFCL) fait appel à la particularité qu'a ce parasite de posséder un organite, le kinétoplaste, constitué d'ADN double brin qu'il est possible de mettre en évidence en immunofluorescence indirecte. Les résultats sont exprimés en dilution du sérum utilisé (positif si > 1/20) ;
- les tests Elisa, sensibles, fiables, plus aisés à réaliser, tendant à supplanter les précédents.

Valeurs usuelles

Les seuils de sensibilité diffèrent selon la méthode utilisée :

- test de Farr : > 10 UI/mL ou > 20 % d'ADN précipité ;
- IFI sur *Critidia* : > 1/20 (en dilution de sérum utilisé) ;
- Elisa : dépendent du réactif utilisé. En général > 1/30.

Clinique

La présence d'anticorps anti-ADN double brin est très caractéristique du lupus érythémateux disséminé. Elle est retenue parmi les critères de diagnostic de *l'American College of Rhumatology*. Les titres les plus élevés, souvent associés à une cytopénie (anémie hémolytique, lymphopénie, thrombopénie) et une hypocomplémentémie, correspondent aux formes polyviscérales et aux formes avec atteinte rénale, les titres les moins élevés aux formes articulaires et cutanées. Le test reste négatif dans les lupus médicamenteux.

Anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA)

Les anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles, ANCA (*Anti Neutrophil Cytoplasmic Antibodies*), sont des autoanticorps reconnaissant des antigènes du cytoplasme des polynucléaires neutrophiles. Ils sont retrouvés au cours des vascularites systémiques et tout particulièrement dans la maladie de Wegener.

Ils sont de deux types :

- ANCA induisant une fluorescence cytoplasmique homogène ou c-ANCA (c pour classique) correspondant habituellement à des anticorps dirigés contre la protéinase 3 (PR3) ;
- ANCA à fluorescence périnucléaire ou p-ANCA (p pour perinucléaire) correspondant habituellement à des anticorps antimyéloperoxydase (MPO).

Valeurs usuelles

Seuil de positivité en IFI : 1/20.

Les Ac sont recherchés en IFI. Les spécificités anti-PR3 et anti-MPO sont ensuite recherchées en Elisa.

Clinique

Les ANCA sont retrouvés dans les vascularites nécrosantes systémiques : maladie de Wegener (90 % des cas), périartérite noueuse (30 %), syndrome de Churg et Strauss (30 %) notamment.

La maladie de Wegener (GW) se révèle par une rhinite, une sinusite traînante, des épistaxis ou par des signes pulmonaires : dyspnée, douleurs thoraciques, hémoptysies. La radiographie montre des nodules pulmonaires à paroi épaisse, excavés dans la moitié des cas, des infiltrats. La maladie se complique d'une glomérulonéphrite extracapillaire à croissants (syndrome pneumorénal) susceptible d'évoluer vers une insuffisance rénale rapidement progressive. Des anticorps anti-PR3 (c-ANCA) sont présents dans 90 % des cas, susceptibles de disparaître sous l'influence du traitement et de réapparaître en cas de rechute.

Les anticorps anti-MPO (p-ANCA) sont plutôt associés (70 % des cas) au syndrome de Churg et Strauss (SCS) que caractérisent un asthme tardif avec hyperéosinophilie supérieure à 1 000/µL et hyper-IgE, une fièvre avec altération de l'état général, un infiltrat pulmonaire, des complications systémiques.

Des p-ANCA de spécificité anti-MPO se rencontrent également dans les glomérulonéphrites rapidement progressives avec nécrose focale du floculus ou glomérulonéphrites nécrosantes à croissants sans dépôts d'immunoglobulines.

Des p-ANCA de spécificité non définie (non dirigés contre la myéloperoxydase ou la protéinase) sont retrouvés dans la rectocolite hémorragique (50 %), la maladie de Crohn (20 %), certaines endocardites infectieuses, l'infection à VIH. La présence d'ANCA en immunofluorescence doit toujours être interprétée en fonction du contexte clinique.

Anticorps antifacteur intrinsèque

Le facteur intrinsèque gastrique est une glycoprotéine sécrétée, comme l'acide chlorhydrique, par les cellules fundiques de l'estomac. En se combinant avec la vitamine B12 contenue dans les aliments, il forme un complexe qui se fixe sur des récepteurs spécifiques de l'iléon, ce qui permet l'absorption de la vitamine B12 dans l'iléon terminal.
Il est absent dans la maladie de Biermer qui est une gastrite atrophique auto-immune.

Recherche

Il est possible de doser le facteur intrinsèque dans le liquide gastrique prélevé par tubage pendant les 20 minutes suivant une injection IM de pentagastrine (6 µg/kg).
Il est plus simple de rechercher dans le sérum les autoanticorps antifacteur intrinsèque. Ils sont de deux types : les uns bloquent la fixation du facteur intrinsèque sur la vitamine B12 (type I), les autres se lient au complexe facteur intrinsèque-vitamine B12, empêchant sa fixation sur le récepteur iléal (type II).

Résultats

Les autoanticorps antifacteur intrinsèque bloquants, de type I, sont présents dans 60 à 70 % des sérums de biermériens. Ils ont une grande valeur diagnostique du fait de leur spécificité.
Les autoanticorps précipitants, de type II, ne sont retrouvés que dans un tiers des cas et seulement s'il existe également des anticorps de type I, ce qui leur enlève tout intérêt.

Anticorps anti–HLA

voir HLA

Anticorps antimitochondries

Les anticorps antimitochondries de type M2 sont spécifiques de la cirrhose biliaire primitive (CBP).

Recherche

Ils sont recherchés en immunofluorescence sur triple substrat (estomac, foie, rein) de rat.
Le seuil habituellement retenu est de 1/80.
Ils sont détectés en Elisa, technique de confirmation, en utilisant comme antigène la protéine E2 du complexe pyruvate-déshydrogénase (PDH).
Le résultat est exprimé en unités qui dépendent du réactif utilisé.

Clinique : cirrhose biliaire primitive (CBP)

La cirrhose biliaire primitive est une affection hépatique cholestatique auto-immune (dont l'antigène reste inconnu), de la femme d'âge mûr. Elle est due à une destruction graduelle des canaux biliaires de petit et de moyen calibre avec inflammation portale menant à la fibrose.
L'affection, qui peut rester longtemps inapparente, débute ordinairement par de la fatigue et du prurit. À la phase d'état, elle se traduit par une hépatomégalie, une cholestase longtemps anictérique. La phase terminale est caractérisée par une hyperbilirubinémie et une cirrhose. Des phénomènes auto-immuns extrahépatiques (acidose tubulaire rénale, thyroïdite, syndrome de Gougerot-Sjögren, polyarthrite rhumatoïde) peuvent accompagner la maladie ou la précéder.
La concentration du cholestérol, des IgM totales (> 4 g/L) est augmentée. Des anticorps antinucléaires ou antimuscles lisses sont fréquemment retrouvés.
Des anticorps antimitochondries de type M2 sont présents précocement chez 95 % des patientes. Leur titre n'est pas corrélé avec la rapidité de la progression de la maladie qui est très variable.

Anticorps antinucléaires (AAN)

Les anticorps antinucléaires (AAN ou ANA pour *Antinuclear Antibodies*) ou FAN (facteurs antinucléaires) sont des autoanticorps reconnaissant des antigènes présents dans les noyaux cellulaires. Ils apparaissent dans le sérum des malades atteint de maladies auto-immunes systémiques, essentiellement le lupus érythémateux disséminé, la sclérodermie systémique et des maladies rares comme la polymyosite-dermatomyosite, le syndrome de Gougerot-Sjögren isolé, le syndrome de Sharp (connectivite mixte).

Recherche

La recherche des AAN se fait en immunofluorescence indirecte (IFI) sur des lames où sont fixées des cellules tumorales humaines en culture (cellules HEp-2) dont le noyau contient l'essentiel du répertoire des antigènes nucléaires humains.
Des dilutions progressives du sérum du malade déterminent le titre de l'anticorps. La valeur seuil habituellement retenue est de 1/80.
L'IFI nécessite une lecture au microscope à fluorescence. Elle est rendue plus facile par des automates de préparation des lames qui réalisent les incubations, les lavages, et la dilution des échantillons.
La fluorescence obtenue a un aspect différent selon la nature des antigènes nucléaires reconnus en fonction de leur répartition dans le noyau qui diffère de l'un à l'autre. Bien qu'il soit examinateur-dépendant, cet aspect est précisé dans le résultat : fluorescence périphérique (Ac anti-ADN natifs), homogène ou mouchetée (Ac anti-ENA), nucléolaire (Ac anti-ARN).

Identification des anticorps

En cas de recherche positive, le type des anticorps est précisé par des tests spécifiques.

Anticorps anti-ADN natif

Le sérum de 90 % des patients atteints de LED contient des anticorps antinucléaires à un titre supérieur à 1/160 en IF. La fluorescence est homogène. Voir Anticorps anti-ADN natif page 39.

Anticorps antiantigènes solubles (anticorps anti-ENA)

Les anticorps dirigés contre les antigènes nucléaires solubles (ou ENA pour *Extractible Nuclear Antigen*) reconnaissent des composés solubles du noyau. Leur nomenclature, très hétérogène, repose tantôt sur l'antigène contre lequel ils sont dirigés : anticorps anti-RNP (antiribonucléoprotéines), tantôt sur la maladie à laquelle ils sont associés : anticorps anti-SS-A ou anti-SS-B, tantôt sur le nom du patient qui a permis de les décrire : anticorps anti-Sm.
Pour les détecter, généralement en Elisa, les laboratoires utilisent des panels de référence associant plusieurs antigènes. Le tableau ci-dessous indique les principales associations des anticorps le plus souvent recherchés.

Anticorps	Maladie associée
Anti-ADN natif	Lupus érythémateux disséminé (LED) +++
Anti-Sm	LED (spécifique mais peu sensible : 10 %)
Anti-SSA	Gougerot-Sjögren (50 %), LED
Anti-SSB	Gougerot-Sjögren (80 %)
Anti-RNP	Connectivite mixte, LED
Anticentromère	Syndrome CREST (sclérodermie)
Anti-Scl 70 (topo-isomérase I)	Sclérodermie diffuse
Anti-Jo1	Dermatomyosite, polymyosite
Anti-histones	Lupus induit

Remarques

La prévalence des Ac antinucléaires augmente avec l'âge. Après 60 ans, des titres supérieurs à 1/80 sont fréquemment retrouvés chez des patients indemnes de toute affection auto-immune.

Des AAN peuvent être retrouvés, à des titres parfois élevés, dans des maladies auto-immunes spécifiques d'organes (hépatites auto-immunes, thyroïdites, etc.), les vascularites, certains cancers. Leur présence doit être interprété en fonction du contexte clinique.

Plusieurs médicaments (bêtabloquants, isoniazide, interféron, minocycline, etc.) provoquent la formation d'anticorps antinucléaires avec parfois des signes cliniques de lupus (lupus induit). Un titre élevé d'anticorps antihistone contrastant avec un titre faible d'anticorps anti-ADN natif évoque un lupus médicamenteux.

Anticorps antipeptides cycliques citrullinés ac anti-CCP

Ces autoanticorps sont produits au cours de la polyarthrite rhumatoïde (PR) au cours de laquelle les plasmocytes synoviaux synthétisent des anticorps dirigés conte des peptides du fibrinogène citrullinés.

Recherche

Leur recherche se fait au moyen de tests Elisa utilisant un peptide citrulliné cyclisé (CCP).
La valeur seuil est déterminée par le laboratoire en fonction du réactif utilisé.

Clinique : polyarthrite rhumatoïde (PR)

La PR, maladie inflammatoire chronique systémique affectant les synoviales, fréquente chez la femme de plus de 50 ans, est de gravité variable. Mais les formes les plus sévères (20 % des cas environ) engendrent des destructions articulaires majeures et des handicaps importants.
Il est admis que le diagnostic doit être le plus précoce possible car c'est au stade de début que les traitements ont le plus de chance d'être efficaces. Il s'appuie notamment sur les caractères de la polyarthrite, bilatérale, symétrique et « nue » (sans signe extra-articulaire ou axial associé), touchant les poignets et une ou plusieurs articulations métacarpophalangiennes ou interphalangiennes proximales, sur l'existence d'une synovite, la présence d'un facteur rhumatoïde (voir page 135).
Ce dernier critère est peu sensible (50 % des polyarthrites débutantes sont séronégatives) et peu spécifique.
En revanche, les autoanticorps anti-CCP sont extrêmement spécifiques de la PR (> 95%) et leur sensibilité est de l'ordre de 60 à 70 % dans les PR de moins de 6 mois. Ils apparaissent précocement indépendamment des autres autoanticorps.
Intégrés aux autres marqueurs de pronostic (sexe, nombre d'articulations touchées, présence d'érosions articulaires, positivité du facteur rhumatoïde, etc.), ils auraient une valeur prédictive, des études ayant montré que le titre d'anticorps était corrélé à la sévérité de la maladie.

Anticorps antiphospholipides (aPL)

Les anticorps antiphospholipides sont des autoanticorps qui allongent *in vitro* un ou plusieurs tests de coagulation dépendant des phospholipides. Ils sont dirigés contre les phospholipides plaquettaires de la prothrombinase. Ils ont d'abord été décrits chez des patients atteints de lupus érythémateux disséminé, ou de maladies auto-immunes, mais peuvent survenir isolément en dehors d'une affection sous-jacente. Les patients dont le plasma contient un aPL sont exposés à des thromboses artérielles et à des complications obstétricales. Parmi la vingtaine d'anticorps connus, trois sont recherchés en routine : l'anticorps anticardiolipine (aCL), l'anticorps anti-β2-glycoprotéine 1 (anti-β2-GP1), et l'anticoagulant de type lupique.

Précautions de prélèvement

Sang veineux sans anticoagulant pour les aCL et les anti-β2-GP1.
Précautions habituelles pour un test de l'hémostase pour les anticorps de type lupique (Voir Taux de prothrombine page 339).

Recherche

La présence d'anticorps antiphospholipides peut être détectée en Elisa sous la forme d'anticorps anticardiolipine d'isotype IgG ou IgM ou d'anticorps anti-β2-GP1.
Les résultats sont exprimés en unités MPL (IgM) ou GPL (IgG) non standardisées et dont la valeur seuil dépend du réactif utilisé par le laboratoire.
L'existence d'un anticoagulant lupique est également reconnue devant l'allongement du temps de céphaline activée qui est augmenté de plus de 6 s, non corrigé par l'addition d'un plasma normal et corrigé par l'addition de phospholipides en excès (voir p. 343 Temps de céphaline avec activateur). Le résultat est parfois rendu sous forme d'un indice de Rosner calculé après trois mesures du TCA (positif si supérieur à 15).

Clinique

Des aPL peuvent être découverts au cours d'un bilan de l'hémostase (préopératoire par exemple) ou devant une sérologie syphilitique dissociée : VDRL positif, TPHA négatif (la cardiolipine, complexe de différents phospholipides et de calcium, sert d'antigène pour le VDRL).
Sinon, ils sont recherchés devant la survenue paradoxale (paradoxale puisque les aPL sont des anticoagulants) de thromboses artérielles (cérébrales ou rétiniennes) ou veineuses (membres inférieurs), capillaires (cutanées) ou placentaires (avortements spontanés) survenant chez la femme jeune.
Thromboses et/ou fausses couches récurrentes, et présence soit d'anticorps anticardiolipine et/ou anti-β2-glycoprotéine (IgG ou IgM), soit d'un anticoagulant circulant de type lupique, confirmée par deux déterminations à 12 semaines d'intervalle, définissent le syndrome des antiphospholipides (SAPL).
Le syndrome se traduit par des thromboses à répétitions, des fausses couches, et parfois une néphropathie, une thombocytopénie, un *livedo reticularis*. Il peut être primitif ou s'associer à un lupus (un tiers des cas environ).

Anticorps antirécepteurs de la TSH

Les anticorps antirécepteurs de la TSH sont des autoanticorps de classe IgG dirigés contre les récepteurs de la TSH présents à la surface des cellules thyroïdiennes.
Ils sont de deux types : les uns lient le récepteur et entrant en compétition avec la TSH en en mimant les effets, les autres bloquent la fixation de la TSH.

Recherche

Les Ac antirécepteurs de la TSH sont recherchés en radio-immunologie avec des réactifs testant soit un récepteur de porc soit un récepteur humain.
Valeur seuil :

- récepteur porcin : > 15 UI/L ;
- récepteur humain : > 1 UI/L.

Clinique

Chez une patiente (la maladie touche préférentiellement les femmes) souffrant d'hyperthyroïdie, le diagnostic de maladie de Basedow repose sur l'association d'un goitre homogène et vasculaire, d'une exophtalmie avec rétraction de la paupière supérieure, et la présence d'anticorps anti-TSH.
Le titrage de ces anticorps constitue un critère de guérison après traitement. Des valeurs élevées annoncent généralement une rechute ; redevenus normaux, ils incitent à arrêter le traitement.
Le titrage des anticorps anti-TSH est indiqué au troisième trimestre de la grossesse chez les femmes ayant des antécédents de maladie de Basedow, une hyperthyroïdie découverte pendant la grossesse, une thyroïdite de Hashimoto. Les Ac antirécepteurs de la TSH passent en effet la barrière placentaire et peuvent provoquer des hyperthyroïdies passives du fœtus et néonatales nécessitant un traitement précoce.

Anticorps antithyroïdiens

Ces autoanticorps comprennent les anticorps antithyroglobuline, une protéine iodée présente dans la substance colloïde des vésicules thyroïdiennes (anti-TGB), les anticorps anti-thyroperoxydase, une enzyme clé de la biosynthèse thyroïdienne (anticorps anti-TPO). Ils sont recherchés en Elisa.

Valeurs usuelles

À titre indicatif chez l'adulte :

- Anti-TPO < 35 UI/mL.

Des anticorps antithyroïdiens sont présents à des titres faibles chez 5 à 10 % des sujets normaux. Leur prévalence augmente avec l'âge.

Clinique

Anticorps anti-TPO

Des anticorps anti-TPO sont présents dans les thyroïdites auto-immunes (thyroïdites lymphocytaires chroniques) dont la plus fréquente est la thyroïdite de Hashimoto où des anticorps anti-TPO sont présents dans 90 % des cas dès le début de la maladie.

La thyroïdite de Hashimoto touche la femme entre 30 et 60 ans, se révélant par un goitre modéré, non inflammatoire, euthyroïdien, du moins au début. Les anticorps antithyroïdiens sont présents dans le sérum à un taux élevé (pouvant dépasser 1/10 000). L'échographie montre une hypofixation hétérogène avec des zones hypoéchogènes disséminées « en damier » dans le corps thyroïde. La maladie évolue lentement vers l'insuffisance thyroïdienne dans 80 % des cas.

Chez la femme enceinte, l'existence d'Ac anti-TPO doit conduire à rechercher des Ac anti-TSH afin de prévenir une dysthyroïdie néonatale (voir Ac. anti-TSH).

Anticorps antithyroglobuline

Le dosage des anticorps antiglobuline n'est plus indiqué, ces anticorps étant exceptionnellement présents de façon isolée ; leur prévalence et leur amplitude sont moindres que celles de Ac anti-TPO.

Une exception toutefois : en cas de cancer thyroïdien, le dosage de l'anticorps anti-TGB est nécessaire à la validation du dosage de la thyroglobuline qui sert à détecter les récidives après thyroïdectomie. L'anticorps anti-TGB est en effet susceptible d'interférer avec ce dosage.

Remarque

Les anticorps anti-TPO sont peu spécifiques. Leur présence a été observée dans des maladies auto-immunes non thyroïdiennes (LED, diabète), l'hépatite chronique C, la sarcoïdose, le cancer du sein et chez des patientes ayant des antécédents familiaux de thyroïdite auto-immune.

Anticorps antitransglutaminase (t-TG-IgA)

Ces anticorps sont des marqueurs de la maladie cœliaque, une maladie auto-immune provoquée par un antigène alimentaire contenu dans les céréales : la gliadine du gluten. La maladie cœliaque est caractérisée par une atrophie villositaire du grêle proximal à l'origine d'une malabsorption réversible sous régime sans gluten. La recherche d'anticorps antitransglutaminase tissulaire contribue à son diagnostic.

Précautions de prélèvement

Il est important de doser au préalable les immunoglobulines IgA car un déficit en IgA s'observe dans 3 à 11 % des maladies cœliaques et rend le diagnostic sérologique difficile à interpréter.

Recherche

Les premiers marqueurs spécifiques de la maladie cœliaque ont été les anticorps IgA anti-endomysium (Em-IgA) qui ont une spécificité proche de 100 %. Ils ont l'inconvénient d'être recherchés en immunofluorescence sur des coupes d'œsophage simien, ce qui rend leur recherche difficile et les résultats opérateur-dépendants.
Depuis que la transglutaminase a été reconnue comme étant l'antigène cible des autoanticorps anti-endomysiaux, le titrage de ces derniers est remplacé par celui des anticorps antitransglutaminase tissulaire (t-TG-IgA) qui ont une valeur diagnostique comparable et qui sont détectés en Elisa ou en immunoblot.

Valeurs usuelles

Anticorps anti-tTG-IgA :
- positif si > 10 U/mL (unités arbitraires) en Elisa.

Clinique : maladie cœliaque

La maladie cœliaque se révèle soit dans l'enfance, entre 6 mois et 2 ans après l'introduction du gluten alimentaire, soit à l'âge adulte, le plus souvent entre 20 et 40 ans. Chez l'enfant elle se manifeste par une diarrhée chronique, une altération de l'état général, un retard de croissance.
Chez l'adulte, les signes les plus habituels sont des douleurs abdominales, une diarrhée chronique ou des troubles en rapport avec la malabsorption : amaigrissement, ostéoporose, asthénie. Des anomalies biologiques son fréquentes : anémie ferriprive, déficit en folates, en facteurs de la coagulation (II, VII, X), hypoalbuminémie, etc.
Lorsque la maladie est suspectée, l'examen de première intention est la recherche des anticorps antitransglutaminase ; si elle est positive, elle permet de confirmer la suspicion clinique et de décider d'une biopsie de l'intestin grêle. Cette dernière reste nécessaire malgré l'excellente spécificité (100 %) des marqueurs sérologiques, car le diagnostic implique l'observance d'un régime sans gluten très astreignant, la vie durant.

Lorsque les tests sérologiques sont négatifs, il est en général inutile de recourir à des biopsies de l'intestin grêle.
Le titrage des anticorps contribue au contrôle de l'efficacité du traitement. Les titres des anticorps chutent en quelques mois après l'introduction du régime et ne doivent plus être décelables après 12 à 24 mois.
Un dépistage sérologique chez les populations à risque a été proposé. Il concernerait les porteurs asymptomatiques de HLA DQ2 (95 % des malades expriment un HLA de classe II de type DQ2 ou DQ8), les apparentés au premier degré des patients, les diabétiques de type 1 et les porteurs d'anomalies auto-immunes (thyroïdite, cirrhose biliaire primitive, dermatite herpétiforme, psoriasis, vitiligo, etc.).

Remarque

Les anticorps antigliadine de type IgA (positifs si > 25 UI/mL) ont une spécificité faible de sorte que pour la Haute autorité de santé, ils ne doivent plus être recherchés.

Antiépileptiques

Les antiépileptiques les plus courants (*Dépakine*, *Di-Hydan*, *Gardénal*, *Tégrétol*) sont dosés en routine dans le sérum.
On admet généralement les valeurs suivantes chez l'adulte (taux résiduel à l'état d'équilibre) :

Antiépileptique	Concentration thérapeutique (µg/mL et µmol/L)	Seuil de toxicité (µg/mL et µmol/L)
Carbamazépine (*Tégrétol*)	4 à 12/15 à 50	15/60
Phénobarbital (*Gardénal*)	15 à 40/65 à 175	40/175
Phénytoïne (*Di-Hydan*)	5 à 15/20 à 60	25/100
Valproate de sodium (*Dépakine*)	40 à 100/300 à 700	200/1 300

La mesure des concentrations d'antiépileptiques est indiquée :
- pour ajuster la posologie lorsque l'état d'équilibre (5 demi-vies) a été atteint ;
- pour contrôler la compliance au traitement ;
- en cas de suspicion de surdosage ;
- en cas d'adjonctions thérapeutiques risquant de modifier le métabolisme des médicaments.

En cas de crises survenant en dépit du traitement, une concentration basse évoque une mauvaise observance, mais ne dispense pas de rechercher une autre cause, éventuellement grave, à l'origine de la reprise des crises (une lésion cérébrale par exemple).

Antigène carcino-embryonnaire (ACE)

L'antigène carcino-embryonnaire (ACE), une protéine fœtale qui n'est plus synthétisée après la naissance, est un antigène circulant associé à divers cancers. C'est le marqueur de référence du cancer colorectal.

Valeurs usuelles

- Chez l'adulte : < 5 ng/mL (5 µg/L).
- Un peu plus (7,5 ng/mL) chez les tabagiques.

Clinique

Cancer colorectal

La concentration de l'ACE s'élève préférentiellement dans les cancers colorectaux, où une valeur supérieure à 25 ng/mL est très fréquente (jusqu'à 90 % des patients dans certaines séries).

Son élévation est assez bien corrélée au degré d'extension du cancer de sorte que le dosage préopératoire de l'ACE peut être utile pour distinguer, parmi les patients sans envahissement ganglionnaire, ceux qui sont à haut risque de récidive. Toutefois même si ce dosage a une valeur pronostique, aucune donnée de la littérature ne suggère son intérêt pour décider d'un traitement adjuvant (Anaes).

L'ACE est le paramètre biologique le plus sensible pour la détection des métastases hépatiques des cancers colorectaux, surtout s'il est associé à celui des γ-GT et à l'échographie hépatique. Une échographie hépatique normale associée à une concentration sérique augmentée de l'ACE est une indication à des investigations complémentaires (Ligue contre le cancer).

Autres cancers

L'ACE n'est pas spécifique du cancer colorectal. Des élévations supérieures à 25 ng/mL s'observent dans d'autres adénocarcinomes du tube digestif (œsophage, estomac), dans les cancers des bronches, du pancréas et des ovaires, dans la rectocolite hémorragique, la maladie de Crohn, les hépatites chroniques, les pancréatites chroniques.

Antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité

voir HLA

Antigène HLA B27

voir HLA

Antigène spécifique de la prostate

voir PSA : *Prostate Specific Antigen*

Antithrombine

L'antithrombine (AT) synthétisée par l'hépatocyte et la cellule endothéliale est un puissant inhibiteur physiologique de la coagulation. Elle neutralise la thrombine et cette neutralisation est fortement accélérée par l'héparine. Un déficit héréditaire ou acquis en antithrombine (jadis appelée antithrombine III ou AT III) peut être à l'origine de thromboses et/ou d'une inefficacité de l'héparine.

Précautions de prélèvement

Dosage sur le plasma en respectant les précautions nécessaires pour tout examen de l'hémostase. Voir à « Taux de prothrombine » page 339.
Doser de préférence avant toute héparinothérapie ou 10 jours après son arrêt.

Valeurs usuelles

- Antithrombine antigène (dosage pondéral par méthode immunochimique) : 0,22 à 0,39 g/L.
- Antihrombine activité (dosage biologique) : 80 à 120 % de l'activité d'un pool de plasmas normaux.

Le taux d'AT est diminué de moitié chez le nouveau-né, se normalisant à l'âge de 6 mois.

Clinique

Déficit constitutionnel en AT

Un déficit héréditaire, se transmettant sur le mode autosomique dominant avec une pénétrance variable, s'observe dans environ 1 cas sur 5 000 dans la population. Il se révèle avant 40 ans par des thromboses veineuses à répétition, compliquées dans environ un tiers des cas d'embolies pulmonaires. L'héparine est inefficace et doit être associée à des concentrés d'AT.

Les déficits quantitatifs où antigène et activité diminuent de manière parallèle sont les plus fréquents (80 % des cas).

Les déficits qualitatifs où le dosage pondéral est normal et l'activité diminuée sont de trois types que distinguent des laboratoires spécialisés.

Un déficit en AT doit être recherché :

- chez tout patient présentant une maladie thromboembolique avant 45 ans ou une maladie thromboembolique après 50 ans sans facteur favorisant ;
- devant toute maladie thromboembolique récidivante ou de siège insolite ;
- en cas de résistance à l'héparine ;
- et avant tout traitement œstroprogestatif, s'il existe des antécédents familiaux de thrombose avant 50 ans.

Déficit acquis en AT

Des diminutions de l'AT s'observent au cours des insuffisances hépatocellulaires, et des syndromes néphrotiques. Ce déficit joue sans doute un rôle dans les thromboses des syndromes néphrotiques.

L'AT est consommée de façon excessive dans les CIVD au point que son dosage a été proposé comme test de diagnostic précoce. Dans cette situation, le déficit en AT peut être accru par l'héparinothérapie même à faible dose : il faut apporter de l'AT supplémentaire.

Les œstrogènes de synthèse entraînent une diminution inconstante et modérée (environ 10 %) de l'activité AT, susceptible toutefois de majorer le risque de thrombose chez les femmes prédisposées suivant une contraception orale. Cette baisse est réversible à l'arrêt des contraceptifs.

Apolipoprotéines

Les apolipoprotéines sont la fraction protéique des lipoprotéines qui assurent le transport des lipides dans le sang. Elles sont composées de différents polypeptides diversement associés formant une vingtaine d'apolipoprotéines connues à ce jour (Apo A, B, C, E, etc.).

En pratique médicale courante, ne sont étudiées que les apolipoprotéines A qui se trouvent à la surface des HDL (*High Density Lipoproteins*) et les apolipoprotéines B constituants des LDL (*Low Density Lipoproteins*), des VLDL (*Very Low Density Lipoproteins*) et des chylomicrons.

Le risque cardiovasculaire augmente lorsque la concentration d'apolipoprotéine A1 diminue et lorsque celle de l'apolipoprotéine B croît.

Précautions de prélèvement

Prélever sur tube sec (le dosage sur plasma n'est pas recommandé) après 12 heures de jeûne, à distance d'une infection, d'un accident vasculaire, d'une grossesse.

Valeurs usuelles

Variables selon les techniques de dosage.

À titre indicatif, chez l'adulte :

- apolipoprotéine A1 :
  - homme 1,20 à 1,80 g/L,
  - femme 1,30 à 2,10 g/L ;
- apolipoprotéine B :
  - homme : 0,50 à 1,30 g/L,
  - femme : 0,40 à 1,20 g/L.

Seuils de risque cardiovasculaire :

- apolipoprotéine B > 1,35 g/L ;
- apolipoprotéine A1 < 0,90 g/L.

Clinique

Apolipoprotéines A1

L'élévation de la lipoprotéine A1 témoigne d'une bonne élimination du cholestérol et constitue une garantie contre l'athérosclérose. L'apolipoprotéine A1 est augmentée par l'exercice physique prolongé (marathon) et la consommation modérée d'alcool.

Une isoforme de l'apolipoprotéine A1 est augmentée dans les hyperalphalipoprotéinémies familiales. Le HDL-cholestérol est supérieur à 0,7 g/L chez l'homme, à 0,8 g/L chez la femme. Ces hypercholestérolémies familiales ne sont pas dangereuses. Il convient de les respecter.

La diminution de l'Apo A1 est un facteur inconstant de risque cardiovasculaire. Il existe un déficit en Apo A1 dans la maladie de Tangier (grosses amygdales orange, opacités cornéennes, polynévrites) et dans le déficit en LCAT (lécithine-cholestérol-

acyltransférase) ou *fish-eye disease* caractérisée par des opacités cornéennes, une insuffisance rénale. Il n'y a pas d'athérosclérose dans la première. L'athérosclérose est précoce dans la seconde. En dehors de ces affections exceptionnelles, l'Apo A1 est diminuée dans les hypertriglycéridémies, les insuffisances hépatiques, l'hypothyroïdie, le diabète.

Apolipoprotéines B

L'élévation au-delà de 1,30 g/L de l'apolipoprotéine B constitue un facteur de risque de maladie coronarienne (consensus ARCOL). Cette augmentation est le fait des surcharges pondérales, des hyperlipoprotéinémies (types IIa, IIb, III), du diabète.
L'apo B est très basse ou nulle au cours de l'abêtalipoprotéinémie, une maladie rare caractérisée par une ataxie, une rétinite pigmentaire, une acanthocytose et une malabsorption. Cholestérol et triglycérides sont effondrés.

Autres apolipoprotéines

Les autres apolipoprotéines sont rarement dosées.
Le déficit familial en apolipoprotéine C II avec hyperchylomicronémie (maladie exceptionnelle) se traduit par des pancréatites à répétitions dès l'enfance ou chez l'adulte.

Remarque

En pratique courante, le dosage de l'apolipoprotéine A1 et de l'apolipoprotéine B totale n'est pas plus informatif que le dosage du cholestérol HDL et le calcul du LDL-cholestérol. Il ne se justifie pas dans le cadre de la surveillance d'une hyperlipémie traitée.



ASAT
voir Transaminases

Ascite

La ponction exploratrice, indispensable devant toute ascite, oriente le diagnostic étiologique de l'épanchement péritonéal.

Caractéristiques du liquide

Aspect

Le liquide peut être citrin, hémorragique (hématique s'il existe plus de 10 000 hématies/mm^3, sanglant s'il en existe plus de 100 000/mm^3), puriforme ou chyleux.

Chimie

Le dosage des protides permet d'opposer les ascites transsudatives contenant moins de 20 g/L de protides et les ascites exsudatives contenant plus de 30 g/L de protides. Une ascite exsudative évoque une carcinose péritonéale (surtout s'il y a plus de 40 g de protides/L), une infection tuberculeuse (plus de 30 g/L) ou à germes banals, une ascite pancréatique ou due à une péricardite chronique constrictive. Une ascite transsudative est quasiment toujours due à une cirrhose, exceptionnellement à une insuffisance cardiaque.
La concentration en lipides est supérieure à 3 g/L (et souvent 5 g/L) en cas d'ascite chyleuse. Les ascites chyleuses sont dues à des cancers ganglionnaires (lymphomes ou métastases) ou digestifs. La vieille distinction entre ascite chyliforme (lipides inférieurs à 3 g/L) et chyleuse (lipides supérieurs à 5 g/L) n'est plus retenue.

Cytobactériologie

La prédominance lymphocytaire d'un exsudat oriente vers une tuberculose ou une pathologie tumorale.
La richesse en polynucléaires neutrophiles d'une ascite fait porter le diagnostic d'infection même si l'examen bactériologique est négatif.
La culture du liquide d'ascite doit être systématique à la recherche de germes banals et de bacilles tuberculeux. Son résultat peut être tardif.

Ascite cirrhotique

L'ascite cirrhotique est jaune clair, transparente.
Elle contient de 5 à 20 g de protides/L (sauf après des ponctions répétées où les protides peuvent atteindre 30 g/L).
L'infection du liquide d'ascite, suspectée en cas de fièvre, de douleurs abdominales et/ou d'aggravation de la cirrhose, n'est prouvée en toute rigueur que lorsqu'un germe est isolé par l'asciculture. C'est rare et c'est pourquoi d'autres signes – indirects – doivent être recherchés. Contrairement aux épanchements pleuraux la composition chimique des liquides d'ascite se modifie peu en cas d'infection. Il n'y a pas

d'augmentation des LDH au-delà du taux sérique, la baisse du rapport glucose dans l'ascite/glycémie est modeste, la diminution du pH (inférieur d'au moins 0,10 au pH artériel) peut rester modérée. Aussi est-ce le nombre de polynucléaires dans l'ascite qui est habituellement retenu comme le meilleur signe d'infection lorsqu'il dépasse 75/µL.
L'évolution vers un hépatocarcinome se traduit par un liquide sanglant riche en protides et/ou contenant un taux élevé d'alphafœtoprotéine (*voir page* 26).

Ascite cancéreuse

L'ascite carcinomateuse peut être citrine, hémorragique ou chyleuse. Très riche en protides (plus de 40 g/L), elle contient souvent beaucoup d'hématies (plus de 10 000/mm^3) et de leucocytes (plus de 1 000/mm^3). La fibronectine est augmentée. On peut y trouver des cellules carcinomateuses.
Les trois grandes causes d'ascites néoplasiques sont les tumeurs de l'ovaire, les hépatocarcinomes et les cancers digestifs.

Ascite tuberculeuse

L'ascite de la tuberculose péritonéale est claire, riche en protides (plus de 30 g/L). Les cellules qu'elle contient sont principalement (plus de 70 %) des lymphocytes ; les hématies sont rares. Le BK est rarement mis en évidence tant par l'examen direct que par les cultures, d'où l'intérêt du diagnostic histologique.

Ascite pancréatique

L'ascite des pancréatites peut être claire, trouble, hémorragique ou chyleuse. La concentration d'amylase qui est très augmentée oriente le diagnostic.



Barbituriques (dosage)

voir Antiépileptiques (dosage)

Barr (corpuscule de) sexe chromatinien

Chez la femme, seul l'un des deux chromosomes X est actif. L'autre est mis en évidence dans les noyaux des cellules somatiques, grâce à une coloration appropriée, sous la forme d'une petite masse. Cette chromatine sexuelle de Barr, visible dans au moins 20 % des cellules des personnes de sexe féminin, permet de déterminer un « sexe chromatinien ».

Valeurs usuelles

Le sexe chromatinien est recherché sur les cellules de la muqueuse jugale prélevées à la face interne de la joue. Après fixation sur un frottis et coloration à l'hématoxyline, les corpuscules sont bien visibles dans le noyau, accolés à la membrane nucléaire.

- Chez la femme (XX) : 20 à 50 % des cellules observées contiennent un corpuscule de Barr.
- Chez l'homme (XY) : moins de 5 %.

Clinique

Un corpuscule de Barr correspond à l'existence de 2 X dans le génotype.
Il est donc absent chez les femmes atteintes de syndrome de Turner (X0), présent chez les hommes souffrant d'un syndrome de Klinefelter (XXY).
Le syndrome de Turner associe une petite taille et une dysgénésie gonadique. Cette dernière est la cause d'un impubérisme et d'une aménorrhée primaire avec stérilité.
Le syndrome de Klinefelter se traduit par une atrophie testiculaire avec azoospermie – le diagnostic est porté dans les consultations de stérilité –, une gynécomastie et, souvent, un aspect longiligne avec macroskélie.
Le test de Barr est utilisé pour confirmer le sexe féminin des athlètes lors des compétitions sportives.

Bêta-hCG

voir hCG (hormones chorioniques gonadotropes)

Bicarbonates

Le dosage des bicarbonates, l'un des deux principaux constituants de la colonne des anions de l'ionograrmme sanguin, permet de reconnaître les troubles de l'équilibre acide-base d'origine métabolique.

Valeurs usuelles

22 à 26 mmol/L (ou mEq/L).

Clinique

Hyperbicarbonatémies (alcaloses métaboliques)

L'alcalose métabolique est définie par l'élévation simultanée du pH > 7,42 et des bicarbonates plasmatiques > 26 mmol/L.

Elle est rarement symptomatique, décelée habituellement par la lecture d'un ionogramme demandé systématiquement. Lorsque l'alcalose est très importante (pH > 7,5), des paresthésies péribuccales, une torpeur, une confusion peuvent survenir.

En milieu chirurgical ou de réanimation, une alcalose peut se constituer après perfusions excessives de bicarbonates ou de transfusions massives (à cause du citrate contenu dans les poches de sang). Sinon elle s'observe dans deux circonstances bien différentes.

Alcalose avec déficit chloré et hypovolémie (fréquente)

Les causes les plus fréquentes de l'alcalose métabolique sont d'une part les vomissements et les aspirations gastriques, d'autre part la prise de diurétiques chlorurétiques. Ces deux causes provoquent une contraction du volume extracellulaire qui entretient l'alcalose.

Les pertes gastriques d'HCl entraînent la perte concomitante de Cl et le gain équimoléculaire de CO_2, autrement dit les pertes d'HCl sont équivalentes à l'addition de bicarbonates. Les diurétiques de l'anse (furosémide, bumétamide) ou thiazidiques (hydrochlorothiazide) augmentent la réabsorption des bicarbonates.

Alcalose sans déficit chloré ou hypovolémie (rare)

Plus rarement, l'alcalose métabolique traduit un hyperminéralocorticisme : hyperaldostéronisme primaire ou secondaire, Cushing, hyper-réninémie, situations qui ont en commun une hypokaliémie et dans lesquelles le volume extracellulaire est normal ou augmenté (voir page 22 aldostérone, page 315 rénine, page 107 cortisol).

Hypobicarbonatémies (acidoses métaboliques)

L'acidose métabolique est définie par la baisse simultanée du pH < 7,38 et des bicarbonates plasmatiques < 22 mmol/L.

Le signe clinique le plus habituel de l'acidose métabolique est la « dyspnée » de Kussmaul, ou hyperventilation *sine materia*, qui n'échappe pas à un examinateur averti. Elle abaisse la $PaCO_2$, ce qui tend à remonter le pH. La diminution de la $PaCO_2$ est normalement de 1,25 mmHg pour chaque réduction de 1 mmol/L de la concentration des bicarbonates. Si tel n'est pas le cas, c'est qu'il existe une acidose respiratoire associée.

Dans les cas sévères ou prolongés, torpeur et confusion sont fréquentes. Une insuffisance cardiaque aiguë peut survenir.

L'acidose métabolique peut être due soit à une surcharge acide (un excès d'ions H^+), soit à une perte de bicarbonates digestive ou rénale. Le calcul du trou anionique (TA) ou différence entre les cations et les anions dosés (Na + K – (HCO_3 + Cl)) permet de distinguer ces deux situations.

La valeur normale du TA est comprise entre 8 et 16 mmol/L. Elle doit être ajustée à l'albuminémie (toute baisse de 10 g d l'albumine sérique diminue le trou anionique de 4 mmol/L.)

Acidoses par surcharges acides (trou anionique élevé, > 16 mmol/L)

Lorsque le trou anionique est élevé, c'est que des ions H^+ s'accumulent avec un anion (indosé) autre que le chlore dans la colonne des anions.

Les principales causes d'acidose métabolique avec trou anionique élevé sont :

- l'acidose lactique habituellement liée à un choc ou une hypoxémie ;
- l'acidocétose du diabète, de l'alcool ou du jeûne ; au cours de laquelle s'accumule du bêta-hydroxybutyrate qui constitue alors le principal anion non mesuré ;
- l'insuffisance rénale au cours de laquelle augmentent les sulfates, phosphates et urates non mesurés dans l'ionogramme.

Leur diagnostic est en général évident, surtout lorsque le TA dépasse 25 mmol/L.

L'acidose diabétique est l'archétype de ces acidoses avec TA élevé. Dans le sang, l'hyperglycémie est élevée, supérieure à 20 mmol/L. Le pH artériel est abaissé au-dessous de 7,30 confinant à 7 dans les formes graves. Les bicarbonates plasmatiques sont effondrés (en moyenne 6 mmol/L), le trou anionique est supérieur à 16 mmol/L. La natrémie est d'ordinaire abaissée. La kaliémie est élevée proportionnellement à l'acidose. L'osmolalité plasmatique mesurée est toujours élevée. La créatinine est élevée de façon artéfactuelle car les corps cétoniques interfèrent avec son dosage par les automates.

Acidoses par pertes de bicarbonate (trou anionique normal < 16mmol/l)

Lorsque l'acidose est liée à des pertes de bicarbonates, ceux-ci sont remplacés mmol/mmol par du chlore dans la colonne des anions. Le trou anionique reste normal et cette forme d'acidose métabolique est dite « hyperchlorémique ».

Causes digestives

La perte de bicarbonate peut être digestive : acidose des diarrhées aiguës importantes ou des diarrhées chroniques quelle qu'en soit la cause (le liquide fécal peut contenir jusqu'à 35 mmol/L de bicarbonate).

Acidoses tubulaires rénales

La perte de bicarbonates peut être rénale due à une insuffisance de la réabsorption des bicarbonates ou une diminution de leur régénération. Ces anomalies sont regroupées sous le terme d'*acidose tubulaire rénale*, diagnostic à évoquer chez tout

patient ayant une acidose métabolique à trou anionique normal sans explication clinique évidente.
On en distingue plusieurs types dont le diagnostic est fait au moyen d'épreuves d'acidification urinaire.
Chez l'enfant, elles sont généralement constitutionnelles, s'observant souvent dans le cadre d'un syndrome de Fanconi (glycosurie normoglycémique, aminoacidurie, hyperphosphaturie).
Chez l'adulte, elles se rencontrent dans les myélomes avec excrétion de chaînes légères, dans les maladies auto-immunes avec hyperimmunoglobulinémie, les néphrites interstitielles chroniques, l'amylose rénale.
Pour plus de détails sur les acidoses tubulaires rénales voir Ammonium urinaire page 29.

Bilan électrolytique sanguin (BES)

voir Ionogramme plasmatique

Bilan lipidique (EAL) (exploration d'une anomalie lipidique)

voir Cholestérol ,Triglycérides

Bilan phosphocalcique

voir Phosphore, Calcium, Parathormone, Vitamine D

Bilharzioses

Les bilharzioses, ces « maladies des pieds nus » contractées dans les eaux douces et stagnantes des zones tropicales, sont très répandues.
La bilharziose urinaire due à *Schistosoma haematobium* se révèle par des hématuries et provoque des scléroses de l'arbre urinaire. Elle sévit en Afrique.
La bilharziose intestinale est due aux quatre autres espèces. Elle se révèle par une diarrhée chronique et provoque des hépatosplénomégalies avec hypertension portale. *Schistosoma mansoni* sévit en Afrique et en Amérique (Caraïbes, Brésil), *S. intercalatum* en Afrique équatoriale. *S. japonicum en* Chine et aux Philippines et *S. mekongi* au Camodge et au Laos.

Recherche des œufs

Le diagnostic de bilharziose repose sur la mise en évidence d'œufs de bilharzies soit dans les selles enrichies (formes intestinales et hépatiques), soit dans les urines centrifugées recueillies après effort (formes urinaires), soit encore dans une biopsie rectale (formes digestives et urinaires).
Les œufs ne sont retrouvés qu'à la phase d'état, 2 à 3 mois après l'infestation. Leur émission est inconstante, leur détection parfois difficile.

Sérologie

Le diagnostic sérologique est plus précoce, utilisable dès la 3e ou 4e semaine et plus constant. Il est utile lorsque les œufs n'ont pu être mis en évidence. Il fait appel à

plusieurs techniques : Elisa, Western blot, immunoélectrophorèse. Les titres obtenus sont sans rapport avec la date ou l'importance de l'infestation.
Certaines bilharzioses très récentes ou très anciennes (urinaires surtout) restent sérologiquement négatives bien qu'évolutives.
Le traitement entraîne souvent dans les 30 jours une élévation du titre des anticorps considérée par certains comme une preuve de l'efficacité thérapeutique. Les anticorps (IgG) diminuent ensuite pendant 18 mois sans disparaître complètement.

Bilirubine

La bilirubine est le produit de la dégradation de l'hémoglobine dans la rate. Libérée dans le plasma, sous une forme insoluble dans l'eau, elle est véhiculée vers le foie liée à l'albumine. Dans le foie elle est captée, conjuguée avec le glycuronate ce qui la rend soluble, puis elle est excrétée par les voies biliaires dans l'intestin. Dans l'intestin, les bactéries dégradent la bilirubine en urobilinogène dont 80 % sont éliminés dans les selles, ce qui contribue à leur coloration. Le restant est réabsorbé et excrété dans la bile et l'urine (cycle entérohépatique). Tout trouble de ce métabolisme de l'hémoglobine provoque une hyperbilirubinémie et un ictère.
Une augmentation de la dégradation de l'hémoglobine entraîne une hyperbilirubinémie non conjuguée, une perturbation de l'excrétion de la bilirubine postérieurement à sa conjugaison intrahépatocytaire, une hyperbilirubinémie conjuguée. La bilirubine conjuguée, soluble dans l'eau et présente dans les voies biliaires, est dite « directe » ; la bilirubine non conjuguée libérée par la destruction des hématies et présente dans le sang est dite « indirecte ».
Le dosage de la bilirubine totale confirme le diagnostic d'ictère. Celui de ses composantes en précise le mécanisme.

Précautions de prélèvement

Prélèvement de sang capillaire (enfant) ou veineux (adulte) sur tube sec ou hépariné. Éviter la stase veineuse. Rejeter les prélèvements lorsque le garrot a été mis en place plus d'une minute.
Éviter l'exposition du prélèvement à la lumière (la bilirubine s'oxyde à la lumière). En pédiatrie, utiliser de préférence des flacons ambrés ou enveloppés de papier d'aluminium.

Valeurs usuelles

- Bilirubine totale < 12 mg/L ou 20 μmol/L.
- Bilirubine indirecte (non conjuguée) < 10 mg/L ou 18 μmol/L.
- Bilirubine directe (conjuguée) < 2 mg/L ou 4 μmol/L.

Un ictère est cliniquement décelable lorsque la bilirubine dépasse 50 μmol/L (30 mg/L). Certains nouveau-nés présentent un ictère « physiologique » dû à l'immaturité hépatique. La bilirubinémie peut atteindre 200 μmol/L le troisième jour. L'ictère disparaît rapidement et, le 5e jour, la bilirubinémie est inférieure à 35 μmol/L.

Clinique

Hyperbilirubinémies conjuguées

L'hyperbilirubinémie conjuguée se signale par la présence dans les urines, qui sont foncées, de bilirubine détectable au moyen d'une bandelette réactive (la bilirubine conjuguée, à la différence de la non conjuguée, est hydrosoluble ; elle peut donc passer dans les urines). En revanche les selles sont décolorées faute de bilirubine dans l'intestin.
L'hyperbilirubinémie conjuguée est due à une *cholestase*. On entend par cholestase tout obstacle à l'écoulement biliaire « de l'hépatocyte à l'ampoule de Vater ». Une cholestase se reconnaît à l'élévation concomitante des gamma-GT et de la bilirubine.

Elle peut être confirmée par le dosage de la 5'nucléotidase. Une cholestase peut être extra ou intrahépatique. La distinction est faite à l'échographie selon que les voies biliaires sont dilatées (cholestase extrahépatique) ou non (cholestase intrahépatique).

Cholestase intrahépatique

La cholestase intrahépatique est liée à l'inflammation hépatique, à une hépatite, médicamenteuse principalement mais aussi virale ou alcoolique, ou encore à une cirrhose biliaire primitive ou CBP (cholangite chronique auto-immune de la femme).
Dans les cholestases intrahépatiques, les transaminases sont élevées. Le taux de prothrombine est plus ou moins abaissé selon la gravité de l'insuffisance hépatique. Les examens de laboratoires (sérologie des hépatites par exemple) déterminent la cause de la jaunisse.

Cholestase extrahépatique

La cholestase est dite extrahépatique lorsque les voies biliaires sont obturées par une lithiase ou comprimées par une tumeur.
Dans les ictères par obstruction extrahépatique, le foie est gros. Les phosphatases alcalines sont proportionnellement plus élevées que les transaminases. Le taux de prothrombine, abaissé, est corrigé par la vitamine K. L'imagerie détermine la cause de la jaunisse.

Hyperbilrubinémies non conjuguées

Une hyperbilirubinémie est dite non conjuguée lorsqu'elle est constituée à 80 % ou plus de bilirubine libre (« indirecte »).
L'ictère est habituellement discret. L'excrétion biliaire intestinale de la bilirubine est augmentée, ce qui colore les selles qui sont foncées.
L'hyperbilirubinémie non conjuguée est généralement due à une hémolyse parfois à un défaut de glucuronoconjugaison.

Déficit en glycurono-conjugaison

Un déficit en glucurono-conjugaison fréquent et tout à fait bénin est la *maladie de Gilbert* (cholémie familiale). Cette affection à transmission autosomique dominante se traduit par un ictère familial chronique, modéré, isolé, facile à reconnaître,
La bilirubinémie (qui doit être dosée après un jeûne prolongé) ne dépasse pas 50 mg/L (85 mmol/L).

Hémolyse

En dehors de ce cas, l'hyperbilirubinémie indirecte est due à une hémolyse.
L'ictère hémolytique est discret. La bilirubine dépasse rarement 100 µmol/L. Les épreuves fonctionnelles hépatiques sont normales. L'anémie est régénérative. L'haptoglobine est abaissée, les LDH augmentées.
Toutes les hémolyses augmentent la bilirubine. Ce sont :

- les anémies hémolytiques corpusculaires (Minkowski-Chauffard, déficit en G6PD, etc.) ;
- les anémies hémolytiques toxiques, médicamenteuses, parasitaires, immunologiques (transfusions, grossesse) ;
- les anémies hémolytiques auto-immunes.

Chez le nouveau-né atteint d'hémolyse par incompatibilité fœtomaternelle, la production de bilirubine déborde rapidement les possibilités d'épuration, faibles à cet âge. La bilirubine se répand dans les tissus riches en lipides et imprègne les noyaux gris centraux du cerveau. Cet ictère nucléaire peut être mortel ou laisser de graves séquelles neurologiques. Le dosage de l'hémoglobine est une urgence.

BNP

Le facteur natriurétique de type B ou BNP (*Brain Natriuretic Peptide*), initialement isolé à partir du cerveau de porc (d'où son nom), est un peptide synthétisé par les myocytes des ventricules cardiaques, sous l'effet de l'élévation des pressions ventriculaires gauches et de l'étirement des cellules cardiaques.

Précautions de prélèvement

Prélever sur tubes *plastiques* secs.

Valeurs usuelles

Le BNP est sécrété sous la forme d'un pro-BNP secondairement clivé en une molécule active, le BNP, et un fragment N-terminal inactif, le NT-pro-BNP. Le dosage de l'une ou l'autre forme donne des renseignements équivalents. Mais la demi-vie du NT-pro-BNP étant 3 à 4 fois plus longue que celle du BNP, la concentration du NT-pro-BNP circulant est supérieure à celle du BNP.
La concentration plasmatique de BNP s'élève avec l'âge. Elle est légèrement plus élevée chez la femme surtout en cas de traitement hormonal substitutif de la ménopause.
Il existe plusieurs méthodes de dosage aussi bien pour la forme active que pour le NT-pro-BNP. Bien que les valeurs normales soient assez superposables quelles que soient les méthodes, il est prudent de se renseigner auprès du laboratoire.
À titre indicatif, chez l'adulte :
BNP :

- après 55 ans :
  - < 50 pg/mL (ng/L) chez l'homme,
  - < 75 pg/mL chez la femme ;
- après 75 ans :
  - < 75 pg/mL chez l'homme,
  - < 95 pg/mL chez la femme.

NT-pro-BNP :

- après 55 ans :
  - < 125 pg/mL chez l'homme,
  - < 200 pg/mL chez la femme ;
- après 75 ans : < 300 pg/mL.

Certains laboratoires expriment les résultats en pmol/L.
Facteur de conversion :

- 1 pg/mL = 0,29 pmol/L.

Clinique

Insuffisance cardiaque

Face à une suspicion d'insuffisance cardiaque (IC), doser le BNP très précocement (juste après l'examen clinique, l'ECG et la radiographie du thorax) comme le recommande la Société européenne de cardiologie permet dans bien des cas de porter rapidement le diagnostic de défaillance cardiaque. En effet un BNP inférieur à

100 pg/mL (ou un NT-pro-BNP < 300 pg/mL) permet d'éliminer avec une grande probabilité le diagnostic d'insuffisance cardiaque (valeur prédictive négative > 90 %).

En revanche, ce diagnostic est très probable lorsque le BNP est supérieur à 400 pg/mL (ou le NT-pro BNP > 1 500 pg/mL) et cette élévation est bien corrélée à l'intensité de la dyspnée ainsi qu'aux pressions de remplissage du ventricule gauche.

Entre 100 et 400 pg/mL, il n'est pas possible de conclure formellement. Une échographie est indiquée qui déterminera la fonction systolique et diastolique ventriculaire gauche, et les pressions artérielles pulmonaires.

L'élévation du BNP a aussi une signification pronostique car elle est corrélée à la sévérité de l'IC. Il a été proposé de doser le BNP après toute hospitalisation pour décompensation cardiaque aiguë ; une concentration supérieure à 700 pg/mL multiplierait le risque de rechute par 15. Supérieur à 400 pg/mL, le risque serait multiplié par 5.

Le BNP peut être dosé pour adapter le traitement (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes de l'angiotensine II, bêtabloquants) qui doit le faire baisser.

Chez les patients atteints d'IC, le BNP est un marqueur du risque de mort subite généralement due à une fibrillation ventriculaire et pour certains il permet de sélectionner les patients susceptibles de bénéficier d'un défibrillateur implantable.

Syndromes coronariens aigus (SCA)

La concentration de BNP ou de NT-pro-BNP est élevée dans les syndromes coronariens aigus. C'est un marqueur, utile en cas de SCA sans élévation du segment ST, permettant une meilleure stratification du risque (risque majoré si BNP > 80 pg/mL).

Après son augmentation, le BNP revient à la normale en 4-5 semaines.

Remarque

Une insuffisance rénale sévère (l'élimination du BNP et du NT-pro-BNP est rénale), une défaillance ventriculaire droite aiguë secondaire à une embolie pulmonaire ou une insuffisance respiratoire, une fibrillation auriculaire augmentent le BNP en dehors de toute insuffisance cardiaque gauche clinique. Une concentration de BNP doit être interprétée en fonction du contexte clinique et de la radiographie du thorax.

BNP (pg/mL)	Signification
< 40	Exclut une cardiopathie avec une valeur prédictive négative supérieure, proche de 100 %
< 100	Exclut une insuffisance cardiaque congestive avec une valeur prédictine négative > 90 %
> 400	Insuffisance cardiaque congestive
100-400	Suspicion d'insuffisance cardiaque à confirmer par échographie

CA 15-3

Le CA (cancer antigène) 15-3 est un marqueur du cancer du sein. Il est reconnu par deux anticorps monoclonaux, l'un dirigé contre des antigènes membranaires de cancers du sein, l'autre contre des lipoprotéines du lait humain.

Valeurs usuelles

< 25 U/mL (unités arbitraires).

Clinique

Cancer du sein

Le CA 15-3 n'est ni assez sensible (il n'est que présent dans 30 à 50 % des cancers du sein), ni suffisamment spécifique pour pouvoir servir au diagnostic du cancer du sein. Néanmoins, en cas de métastases d'adénocarcinome d'origine inconnue, une élévation du CA 15-3 serait en faveur d'un cancer mammaire.

L'importance de la concentration de CA 15-3 est généralement reconnue comme facteur de pronostic lors du bilan d'extension initial mais son indépendance n'est pas établie.

Le dosage de l'antigène contribue à la surveillance d'un cancer du sein traité. Il s'élève dans 75 à 90 % des cas de rechutes ou de métastases, sa sensibilité étant plus élevée en cas de métastases osseuses ou pulmonaires que de récidives locales. Lors du traitement d'une rechute ou d'une métastase, la baisse du CA 15-3 est un élément d'évaluation de l'efficacité thérapeutique.

Autres tumeurs

Des concentrations élevées, mais inférieures à 50 U/mL de Ca 15-3, s'observent dans les hépatites chroniques, les affections auto-immunes les cancers de l'ovaire, du foie, et des poumons.

Remarque

Le dépistage des formes familiales de cancers du sein se fait par l'analyse moléculaire des gènes impliqués : BCRA 1 et BCRA 2.

CA 19-9

Le CA 19-9 est un marqueur du cancer du pancréas. Il est reconnu par un anticorps monoclonal dirigé contre un extrait d'adénocarcinome colique humain. L'anticorps réagit avec un oligosaccharide haptène du groupe sanguin Lewis A. Les sujets Lewis négatifs, qui constituent 5 % de la population générale, n'ont pas de CA 19-9 dans le sang.

Valeurs usuelles

< 37 U/mL (unités arbitraires).

Clinique

Cancers du pancréas

Le CA 19-9 est présent à des concentrations supérieures à 300 U/mL dans 80 % des cancers du pancréas. C'est un marqueur peu sensible comme les autres signes de tumeurs pancréatiques qui sont tardifs.
L'importance de la concentration de CA 19-9 est un facteur de pronostic lors du bilan initial, celle-ci étant corrélée ave le volume de la tumeur.
Le dosage de l'antigène contribue à la surveillance d'un cancer du pancréas traité. Il s'élève en cas de rechutes ou de métastases souvent avant l'apparition de signes cliniques et/ou échographiques.

Cancers coliques

Le CA 19-9 est aussi un marqueur des cancers colorectaux. Mais sa sensibilité étant plus faible que celle de l'ACE, le dosage du CA 19-9 n'est pas recommandé dans la surveillance des cancers coliques (il peut être dosé toutefois dans les cas où l'ACE est peu ou pas augmenté).
Le CA 19-9 s'élève également en cas de pancréatite chronique, d'hépatite chronique ou de lithiase biliaire et surtout en cas de lithiase du cholédoque compliquée d'angiocholite (jusqu'à plusieurs milliers d'unités).

CA 125

Le CA 125 est un marqueur du cancer épithélial de l'ovaire (95 % des cancers de l'ovaire). Il est reconnu par un anticorps monoclonal dirigé contre une lignée cellulaire de cancer ovarien.

Valeurs usuelles

< 35 U/mL (unités arbitraires).

Clinique

Le CA 125 est le meilleur marqueur des cancers ovariens, très utile pour la surveillance après traitement. Son augmentation peut précéder la traduction clinique des métastases.

La spécificité du CA 125 est faible. Des valeurs élevées s'observent également dans des affections gynécologiques bénignes telles qu'endométriose, kystes ovariens, fibromes, infections pelviennes et dans des cancers non ovariens, de l'endomètre, du sein, du poumon. Le CA 125 est parfois très élevé dans les cirrhoses ascitiques, les épanchements péritonéaux et pleuraux non cancéreux. Il ne saurait servir au dépistage systématique.

Calcitonine (CT)

Cette hormone est un marqueur du cancer médullaire de la thyroïde.

Valeurs usuelles

Forme monomérique : < 10 pg/mL.
Après injection IV lente de 5 μg/kg de pentagastrine (*Peptavlon*) : < 30 pg/mL.

Clinique

Cancers médullaires de la thyroïde

Les cancers médullaires de la thyroïde (5 à 10 % des tumeurs malignes de la thyroïde) dérivent non pas des cellules folliculaires, comme les autres cancers de la thyroïde, mais des cellules C, parafolliculaires, provenant de la crête neurale. Ils sécrètent de la CT et parfois de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE).

Ils sont reconnus devant un nodule thyroïdien, parfois une diarrhée chronique ou des flushs. La calcitonine est élevée, supérieure à 35 pg/mL. Lorsqu'elle est inférieure à 35 pg/mL, un test à la pentagastrique (pas toujours bien tolérée) fait le diagnostic si la CT s'élève à plus de 100 pg/mL.

Après thyroïdectomie, la CT devient indétectable. Sa réascension indique une récidive.

Le cancer médullaire de la thyroïde survient dans un quart des cas dans le cadre d'une forme familiale à transmission autosomique dominante sous forme isolée ou dans le cadre d'une néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2). Ces formes sont liées à une mutation du gène RET de type 2. Il est possible de détecter la mutation de RET dans l'ADN leucocytaire chez les patients traités pour cancer médullaire et leur famille.

Autres affections

La CT n'est pas spécifique du cancer médullaire de la thyroïde. Des élévations généralement inférieures à 35 pg/mL se rencontrent dans des affections thyroïdiennes bénignes : thyroïdites, hyperthyroïdie, les tumeurs carcinoïdes et neuro-endocrines, les cancers bronchiques à petites cellules.

Calcium sanguin

Le calcium plasmatique ne représente qu'une fraction minime du capital calcique car la quasi-totalité (99 %) du calcium se trouve dans le squelette. Mais il intervient comme effecteur de nombreuses enzymes et, à ce titre, joue un rôle important dans l'automatisme cardiaque, la contraction des muscles lisses et striés, la conduction nerveuse. Le maintien de la calcémie dans les zones étroites de la normalité résulte du jeu conjugué de trois hormones : la vitamine D, la parathormone et la calcitonine.

Précautions de prélèvement

Prélever sur tube sec ou hépariné. Proscrire EDTA, citrate, oxalate. Patient couché, à jeun en évitant la stase veineuse (la station debout, la période postprandiale, le garrot augmentent le calcium total).
Demander simultanément un dosage de l'albumine sanguine car la calcémie dépend de la concentration en albumine plasmatique.

Valeurs usuelles

- 2,20 à 2,60 mmol/L (90 à 105 mg/L).

Facteurs de conversion :

- mg/L × 0,025 = mmol/L ;
- mmol/L × 40 = mg/L.

L'interprétation de la calcémie doit tenir compte de l'albuminémie, car une partie du calcium plasmatique est liée aux protéines plasmatiques (forme dite non diffusible ou non ultrafiltrable). Une variation de 10 g d'albumine autour de 40 g/L fait varier la concentration calcique de 0,2 mmol/L.

Calcémie corrigée (mg/L) = calcémie (mg/L) + [40 – albuminémie (g/L)]

Une augmentation de la concentration de certaines immunoglobines (comme dans le myélome) entraîne une élévation de la calcémie.

Clinique

Hypercalcémies (calcémie > 105 mg/L (2,60 mmol/L))

L'hypercalcémie reste habituellement asymptomatique, de sorte que nombre d'hypercalcémies sont découvertes fortuitement. Au-delà de 3 mmol/L, une asthénie, des nausées, une polyurie peuvent apparaître. Surtout, l'hypercalcémie (qui diminue QT sur l'électrocardiogramme) peut provoquer troubles du rythme et arrêt cardiaque. Une hypercalcémie supérieure à 3 mmol/L (120 mg/L) est une urgence.
Les causes d'hypercalcémie sont multiples (plus d'une vingtaine) mais les deux principales sont les cancers osseux et l'hyperparathyroïdie (90 % des cas).

Cancers

Les hypercalcémies néoplasiques (55 % des hypercalcémies hospitalières) posent peu de problèmes de diagnostic car, lorsqu'elles surviennent, le cancer est généralement connu.

Elles sont dues à des métastases ostéolytiques bien visibles sur les radiographies ou les scintigraphies. Le cancer en cause est un cancer du sein dans la moitié des cas, un cancer bronchique épidermoïde, un cancer de la prostate, du corps thyroïde ou du rein dans les autres. Le myélome multiple se complique une fois sur trois d'une hypercalcémie de mauvais pronostic.
Il est plus difficile de reconnaître les « hypercalcémies humorales des cancers » (HHC) où la tumeur bronchique, ORL, ou du col utérin ou lymphomateuse, sécrète une substance ostéolytique reproduisant les effets de l'hormone parathyroïdienne : hypophosphorémie, élévation marquée des phosphatases alcalines, très forte hypercalcémie. Mais, signe fondamental, la PTH, est basse adaptée à l'hypercalcémie au contraire de l'hyperparathyroïdie primaire. Il est possible de doser l'un des peptides en cause : le peptide apparenté à la PTH (PTHrP ou *Parathyroid Hormone-related Peptide*).

Hyperparathyroïdie

L'hyperparathyroïdie primaire est à l'origine de 35 % des hypercalcémies dans les séries hospitalières. Elle frappe deux fois plus les femmes que les hommes entre 45 et 65 ans. Elle est due dans 85 % des cas à un adénome bénin d'une seule glande, dans 1 % des cas à un carcinome.
Elle est rarement évoquée devant une lithiase calcique, une ostéite fibrokystique, des ulcères gastroduodénaux récidivants. Le plus souvent, l'hypercalcémie modérée et stable au cours des années est une découverte d'examen systématique.
Une hypophosphatémie inférieure à 0,9 mmol/L (27 mg/L) est habituelle, due à la diminution de la réabsorption rénale du phosphore. Lorsque celle-ci est importante, il est noté une alcalose hyperchlorémique. La parathormone est généralement élevée, parfois normale – haute, inappropriée à l'hypercalcémie.

Autres causes d'hypercalcémies

Après ces deux causes principales, cancers et hyperparathyroïdie primaire, viennent les granulomatoses et notamment la sarcoïdose, où l'hypercalcémie est due à une hyperabsorption calcique par formation anormale, dans le granulome, de calcitriol (1-25-hydroxy-cholécalciférol), dosable dans le sang (*voir p 375* Vitamine D (25-OHD)).
Les autres causes sont plus rares (10 %) : immobilisation prolongée, thyrotoxicose, hypervitaminose D, syndrome des buveurs de lait et d'alcalins.

Hypocalcémies (calcémie < 90 mg/L (2,20 mmol/L))

L'hypocalcémie peut se manifester par des crises de tétanie chez l'enfant, des picotements du pourtour de la bouche chez l'adulte. Ses deux risques sont les troubles du rythme cardiaque et le spasme laryngé.
Elle reconnaît trois causes, l'insuffisance rénale chronique, le déficit parathyroïdien et le déficit en vitamine D.

L'insuffisance rénale chronique

L'IRC est la cause la plus habituelle d'hypocalcémie. Elle est due à l'hyper-phosphorémie et à la diminution de la production de calcitriol. Elle provoque une hyperparathyroïdie secondaire délétère, qui tend à la corriger (voir page 265).

Hypoparathyroïdie

L'hypoparathyroïdie, parfois due à l'ablation malencontreuse des parathyroïdes au cours d'une thyroïdectomie, peut aussi être idiopathique associée à une maladie auto-

immune polyglandulaire, ou secondaire à une hémochromatose. L'hypocalcémie est profonde, la phosphorémie élevée, la PTH basse ou subnormale.
Les hypomagnésémies sévères (< 0,4 mmol/L) de l'alcoolisme chronique et des malabsorptions s'accompagnent d'une diminution de sécrétion de PTH et d'une résistance à l'action de l'hormone dont le mécanisme est mal connu.

Hypovitaminose D

Le déficit en vitamine D est une cause fréquente d'hypocalcémie. Il peut s'agir :

- d'une carence d'apport à la suite d'un déficit d'exposition solaire ou d'une malabsorption réalisant, lorsque la carence est importante, un rachitisme chez le nourrisson, une ostéomalacie chez l'adulte ;
- d'une absence de transformation de la vitamine D (cholécalciférol) en son métabolite actif le 1-25-dihydroxycholécalciférol, comme c'est le cas dans l'insuffisance rénale chronique.

En pratique, devant une hypocalcémie, le premier geste consiste à doser l'albuminémie afin d'éliminer une « fausse » hypocalcémie liée à une hypoalbuminémie. Il convient ensuite de doser la créatininémie et la phosphatémie :

- en cas d'hyperphosphorémie, il s'agit soit d'une insuffisance rénale et, dans ce cas, la créatininémie est élevée, soit d'une hypoparathyroïdie (beaucoup plus rare) et, dans ce cas, la créatininémie est normale ;
- si l'hypocalcémie < 2,2 mmol/L s'associe à une hypophosphorémie < 1 mmol/L, il s'agit d'une carence en vitamine D.

Remarques

Le calcium plasmatique existe sous deux formes : une forme non diffusible (non ultrafiltrable) liée aux protéines plasmatiques, une forme diffusible (ultrafiltrable) dont la majeure partie (95 %) est ionisée. Seule cette fraction ionisée est physiologiquement active.
En l'absence d'hypoalbubinémie ou d'augmentation de la concentration de certaines immunoglobulines (myélome), les variations du calcium ionisé sont parallèles à celles du calcium total sauf en cas d'acidose (où il augmente) ou d'alcalose (où il diminue). En règle générale, il n'y a pas d'intérêt à le doser en dehors de ces deux situations : anomalies protidiques ou trouble de la régulation acido-basique.
Son dosage nécessite de prélever le matin, sans garrot, pour éviter les variations du pH.
Valeurs usuelles : la moitié du calcium total, soit 1,10 à 1,30 mmol/L.

Calcium urinaire

Le calcium est éliminé dans les urines (les pertes fécales ou liées à la sueur sont négligeables). Les sorties urinaires de calcium dépendent d'une part de sa concentration dans le glomérule (elle-même en rapport avec les apports alimentaires et l'intensité de la résorption osseuse), et d'autre part de la réabsorption tubulaire (sous l'action de la parathormone). Il n'y a pas de sécrétion tubulaire.

Précautions de prélèvement

Échantillon d'urines de 24 heures (ou mieux de 48 heures), prélevées dans un bocal sans calcium fourni par le laboratoire.
Prélever à distance (2 mois) d'une crise de colique néphrétique ou d'une fracture, en l'absence de traitement calcique ou de prise de vitamine D.

Valeurs usuelles

Dépendent du poids du sujet et de la ration calcique.
Chez un sujet bénéficiant d'un apport calcique normal (1 g/jour), on admet les valeurs suivantes :

- femme : 100 à 250 mg/24 heures (2,5 à 6,5 mmol/24 h) ;
- homme : 100 à 300 mg/24 heures (2,5 à 7,5 mmol/24 h).

Soit moins de 4 mg/kg/jour ou de 0,1 mmol/kg/jour.
Facteurs de conversion :

- mg/L × 0,025 = mmol/L ;
- mmol/L × 40 = mg/L.

Clinique

Hypercalciuries

L'hypercalciurie est définie comme une excrétion urinaire du calcium supérieure à 4 mg/kg/24 h (0,1 mmol/kg/24 h) en régime alimentaire libre. Elle est un facteur de risque de lithiase calcique récidivante et de diminution de la densité osseuse.
En l'absence d'insuffisance rénale, l'hypercalciurie est constante en cas d'hypercalcémie quelle qu'en soit la cause : métastases osseuses, hyperparathyroïdies, sarcoïdose, intoxication à la vitamine D, etc. Dans ces contextes étiologiques, sa recherche a peu d'intérêt.
L'hypercalciurie peut être « diététique », favorisée par une ration calcique, sodée, ou protidique exagérée (les apports calciques, sodés et protidiques non laitiers, l'alcool augmentent la calciurie… et favorisent les lithiases).
L'hypercalciurie primitive ou « idiopathique » de l'homme jeune est systématiquement recherchée en cas de lithiase calcique récidivante avec calcémie normale. Elle semble liée à une hyperabsorption intestinale du calcium, un défaut de réabsorption tubulaire rénale du calcium, une résorption osseuse majorée. La classification de Pak (hypercalciuries I, II ou III ou « rénales ») est de peu d'intérêt clinique. La densité osseuse est diminuée et le risque de tassement vertébral est légèrement accru. Le traitement associe un régime hyposodé et hypoprotidique et la prescription d'hydrochlorothiazide.

Hypocalciuries

L'hypocalciurie est définie comme une excrétion urinaire de calcium < 100 mg/24 h (2,5 mmol/24 h). Elle est habituellement le reflet d'une hypocalcémie dont les causes principales sont :

- l'insuffisance rénale ;
- le déficit en vitamine D.

Une hypocalciurie peut également s'observer :

- en cas de prise prolongée de diurétiques thiazidiques ou de régimes désodés stricts ;
- dans les hypomagnésémies familiales primitives ou dans le cadre d'une alcalose hypokaliémique (syndromes de Gitelman, de Bartter).

Cannabis

La présence fréquente de cannabis dans le sang des conducteurs impliqués dans un accident de la circulation a conduit les pouvoirs publics à mettre en place, en France, une législation sévère (loi 2003-87 du 3 février 2003). Le dosage du cannabis est surtout pratiqué dans le cadre de cette législation ou de poursuites pénales, plus rarement en médecine du travail.

Qu'il soit fumé ou ingéré, le cannabis libère dans l'organisme des cannabinoïdes qui passent dans le sang. Parmi ces substances, l'agent psychoactif majeur est le delta-9 trans-tétrahydrocannabinol généralement abrégé en tétrahydrocannabinol ou THC. Le 11-hydroxy-tétrahydrocannabinol (11-OH-THC) est également psychoactif, mais à un moindre degré.

THC et 11-OH-THC quittent rapidement le sang pour se fixer dans les tissus riches en lipides et particulièrement l'encéphale de sorte que leurs concentrations sanguines décroissent très vite après la prise de cannabis. Le pic plasmatique du THC est de l'ordre de 6-8 minutes.

Le THC est ensuite oxydé en carboxy-tétrahydro-cannabinol (THC-COOH), principal métabolite trouvé dans l'urine qui n'est pas psychoactif.

Lorsqu'il est ingéré, le cannabis est plus lent à produire des effets mais ceux-ci durent plus longtemps que lorsqu'il est fumé. Les concentrations sanguines sont deux à trois fois plus faibles. Dans le sang prédomine le 11-OH-THC.

Dépistage dans les urines

Le produit recherché dans les urines est le THC-COOH. Ce dérivé n'est pas psychoactif mais il reste présent dans l'urine plusieurs jours après la consommation : une semaine chez les utilisateurs occasionnels, de 15 à 30 jours chez les fumeurs réguliers. Il permet donc de dépister les consommateurs.

La valeur seuil fixée par l'Union européenne est de 50 ng/mL.

Les urines sont recueillies au laboratoire (un flacon pour le dosage, un ou deux flacons pour les contrôles) dans des flacons en plastique ou en verre silylé.

Les utilisateurs emploient divers procédés pour tenter de diminuer la concentration réelle ou dosable du cannabis dans l'urine. Ils sont bien connus des laboratoires mais tous ne peuvent être facilement prévenus…

Les dépistages routiers, prévus par l'arrêté du 5 septembre 2001, utilisent des bandelettes qu'il suffit d'imbiber de quelques gouttes d'urines. Ils sont purement qualitatifs. Certains kits permettent des dépistages multiples (amphétamines, benzodiazépines, cocaïne, extasie, etc.).

Dosage dans le sang

Les dosages sanguins sont privilégiés par les experts judiciaires car, à la différence des dosages urinaires, ils donnent des indications permettant de dire que le sujet était probablement sous l'influence du cannabis au moment du prélèvement. Ils sont réservés à une trentaine de laboratoires agréés, validés chaque année.

Sont dosés le THC, le 11-OH-THC, qui disparaissent rapidement de la circulation, le THC-COOH qui reste présent dans le sang plusieurs heures après la consommation de cannabis (et dans l'urine plusieurs semaines comme on l'a vu).

La valeur seuil généralement retenue en France pour le THC est de 1 ng/mL. L'interprétation des résultats se fait habituellement en distinguant trois cas.

Présence de THC à une concentration > 1 ng/mL, éventuellement de 11-OH-THC (quelle que soit la concentration > 0,2 ng/mL)

La présence de dérivés du cannabis dans le sang indique que le sujet a consommé récemment du cannabis et qu'il était possiblement sous influence de ce produit au moment du prélèvement.

Lorsque la concentration de THC est supérieure à celle du 11-OH-THC, le cannabis a été inhalé. Lorsque la concentration de 11-OH-THC est supérieure à celle du THC, il a été ingéré.

Présence de THC-COOH (concentration > 0,2 ng/mL) et absence de THC et de 11-OH-THC

La présence de THC-COOH indique une consommation de cannabis mais l'absence de THC et de 11-OH-THC montre que cette consommation a eu lieu plus de 6 heures avant le prélèvement.

En l'absence de THC et lorsque la concentration en THC-COOH est peu élevée (< 20 ng/mL), il est possible d'affirmer que le sujet n'était plus sous influence de cannabis au moment du prélèvement.

En l'absence de THC et lorsque la concentration en THC-COOH est élevée, il est possible de dire que le sujet n'était probablement pas sous l'influence du cannabis au moment du prélèvement mais qu'il consomme habituellement du cannabis.

Concentrations très élevées de THC ou de THC-COOH

Une concentration très élevée en THC (> 20 ng/mL) ne signifie pas que le sujet a inhalé une forte dose mais elle est le signe d'une consommation très récente : dans les minutes qui ont précédé le prélèvement.

Une concentration très élevée en THC-COOH (> 40 ng/mL) n'implique pas une consommation récente, mais montre que le sujet est un « gros » consommateur.

Caryotype

L'analyse morphologique des chromosomes a pour objet soit de dépister des anomalies constitutionnelles présentes sur toutes les cellules (caryotype constitutionnel), soit de reconnaître des anomalies acquises limitées à un clone cellulaire (cancers et leucémies).

Technique

Un caryotype n'est autre qu'une photographie des chromosomes prise au moment où ils sont visibles, c'est-à-dire pendant la mitose.

Celle-ci est provoquée par l'adjonction d'un mitogène dans le milieu de culture des cellules analysées. Les cellules en mitose sont bloquées au stade de métaphase avec de la colchicine, puis soumises à un choc hypotonique. Elles sont étalées et fixées.

Les lames sont ensuite colorées de façon à visualiser au sein des chromosomes des bandes de coloration alternativement claires et foncées dont la topographie contribue à l'identification de chacun d'eux et permet de définir, à l'intérieur des bras, des régions et sous-régions.

Des photographies sont prises au photomicroscope, agrandies et tirées sur papier. Les chromosomes sont classés par paire selon leur taille et la position du centromère (qui sépare le chromosome en deux bras) selon un programme informatique.

Des techniques dites de « haute résolution » (microcytogénétique) permettent de détecter les délétions microscopiques de petite taille ou microdélétions.

Des techniques de cytogénétique moléculaire complètent habituellement le caryotype, l'hybridation *in situ* à l'aide de sondes non radioactives, ou « hybridation *in situ* fluorescente » (FISH) notamment. Cette dernière est particulièrement utile pour le diagnostic rapide des anomalies du nombre des chromosomes et l'étude des microdélétions. Elle décèle des anomalies inframicroscopiques échappant au caryotype traditionnel. Elle permet de connaître l'origine d'in petit chromosome surnuméraire, de préciser les portions de chromosomes impliquées dans les remaniements et de dire si elles sont ou non déséquilibrées.

Prélèvement

Prélèvement si possible au laboratoire de cytogénétique. Sinon envoyer le prélèvement dans l'heure (impératif).

Caryotype constitutionnel

Les cellules fœtales sont recueillies dans le liquide amniotique prélevé par amniocentèse ou dans le trophoblaste prélevé par choriocentèse.

Après la naissance, les lymphocytes T sont prélevés dans le sang périphérique (tube hépariné), plus rarement les fibroblastes sont prélevés à partir d'une biopsie cutanée.

Hémopathies malignes, cancers

En cas d'hémopathie maligne, on prélève plutôt la moelle osseuse, la soumettant à un examen direct (il peut y avoir des cellules en cours de division dans le prélèvement) puis à une culture (sans mitogène car les divisions spontanées se poursuivent *in vitro*) pendant 24 à 48 heures.

En cas d'impossibilité de prélever de la moelle, le sang périphérique est utilisé. Il est également possible de prélever liquide d'ascite, pleural ou céphalorachidien en cas d'envahissement.
Pour l'étude des lymphomes, on prélève un fragment de ganglion ou la moelle si elle est envahie.
Il faut compter plusieurs jours avant d'obtenir les résultats. Il est très important de fixer la date du prélèvement en accord entre le laboratoire et l'équipe clinique.

Caryotype : terminologie	
Caryotype • Féminin normal • Masculin normal Le bras court d'un chromosome est appelé p et placé en haut	 46, XX 46, XY Le bras long d'un chromosome est appelé q et placé en bas
Anomalies de nombre • Perte d'un chromosome : monosomie • Gain d'un chromosome : trisomie	
Anomalies de structure • Délétion = del • Duplication = dup	 Inversion = inv Translocation = t
Lieu de l'anomalie : désigné par p ou q suivi du n° de région et du n° de bande. Exemple : translocation entre les chromosomes 4 et 11, en 21 et 23 des bras longs : t (4 ; 11) (q21 ; q23).	

Résultats

Les 46 chromosomes du caryotype humain sont répartis en 23 paires : 22 paires de chromosomes identiques chez l'homme et la femme nommés autosomes, et 1 paire de chromosomes sexuels nommés gonosomes XY chez l'homme, XX chez la femme.
Le caryotype reconnaît :

- les anomalies de *nombre* des chromosomes, qui résultent de la malségrégation d'un chromosome entier : trisomies (chromosomes d'une paire en trois exemplaires au lieu de deux) comme la trisomie 21 (47 XY + 21 : trois chromosomes 21 au lieu de deux) ou le syndrome de Klinefelter (47 XXY, un chromosome Y avec deux chromosomes X au lieu d'un), et monosomies (un seul chromosome au lieu d'une paire) comme le syndrome de Turner (45 X, un seul X) ;
- les anomalies de *structure* d'un chromosome qui résultent de cassures éventuellement suivies de réarrangements : translocation (échange de fragments entre deux paires différentes), anomalie la plus fréquente, fusion (caryotype à 45 chromosomes), délétion (perte d'un segment de chromosome), inversion (rotation à 180° d'un fragment).

Indications

Maladies génétiques

Chez le nouveau-né, un caryotype est indiqué en cas d'aspect évoquant une trisomie (21 le plus souvent, parfois 18 ou 13), l'exceptionnelle maladie du « cri du chat »

(délétion du bras court du chromosome 5) ou devant une ambiguïté sexuelle que n'explique pas une hyperplasie congénitale des surrénales.
Chez l'enfant, un caryotype est pratiqué à l'occasion d'un retard mental ou d'un retard statural sans cause évidente, d'une anomalie du développement des caractères sexuels, d'un retard pubertaire associé à des troubles du comportement.
Chez l'adulte, un caryotype est conseillé aux parents d'un enfant porteur d'une anomalie génétique (recherche d'anomalies parentales équilibrées), aux mères victimes de plusieurs fausses couches spontanées sans cause évidente (recherche de translocations), aux conjoints connaissant des échecs répétés de la reproduction.
En cas de grossesse, la recherche d'une anomalie chromosomique dans le liquide amniotique est indiquée lorsque la mère est âgée, lorsque la surveillance échographique fait suspecter une trisomie 21 (clarté nucale augmentée) ou une malformation fœtale, lorsque sont dépistées des anomalies des β-hCG, de l'AFP, de l'estriol (*voir page 174 hCG*), lorsqu'un enfant précédent est porteur d'une anomalie chromosomique.

Maladies du sang

Le caryotype des cellules des tumeurs et des hémopathies malignes montre également des modifications d'ordre numérique (polyploïdie, aneuploïdie) et/ou structurales (réarrangements). Cette instabilité chromosomique correspond en général à des troubles de réparation de l'ADN lésé.
Dans les hémopathies malignes, le caryotype aide au diagnostic et souvent conditionne le pronostic.
L'anomalie la plus connue est la translocation entre chromosome 9 et chromosome 22 qui donne naissance au « chromosome Philadelphie », très caractéristique de la leucémie myéloïde chronique (*voir Chromosome Philadelphie, p* 94).
L'analyse cytogénétique des leucémies aiguës myéloïdes révèle des anomalies chromosomiques non aléatoires dans environ trois quarts des caryotypes. Certaines, spécifiques d'un type de LA particulier, sont prises en compte dans la récente classification OMS 2008 des LAM. Elles ont donc une valeur diagnostique.
Des anomalies chromosomiques clonales sont retrouvées dans la majorité des cas de leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL), qu'il s'agisse de LAL B ou T (80 % chez l'enfant et 70 % chez l'adulte). Elles ont une valeur pronostique indépendante qui rend le caryotype indispensable au début de la maladie.
Les anomalies constatées dans les hémopathies malignes sont nombreuses, complexes. Leur interprétation, réservée au spécialiste, requiert de l'expérience et une bonne coopération clinicobiologique.
La recherche d'anomalies cytogénétiques fait partie du suivi thérapeutique. Le plus souvent les anomalies chromosomiques disparaissent lorsque l'évolution est favorable et réapparaissent (identiques ou différentes) en cas de rechute. Aussi un caryotype est-il pratiqué avant tout traitement, plus tard pour contrôler la rémission ou dépister la maladie résiduelle, enfin lors d'une rechute pour confirmer la réapparition du clone initial.

Catécholamines

Les catécholamines comprennent l'adrénaline (A) d'origine surrénalienne, la noradrénaline (NA), la dopamine (DA), synthétisées par les neurones du système sympathique et la médullosurrénale.

Adrénaline et noradrénalines sont métabolisées en dérivés méthoxylés : métanéphrine (MN) (ou métadrénaline) et normétanéphrine (NMN) (ou norméadrénaline) puis en acide vanylmandélique (VMA).

Le catabolisme de la dopamine conduit à l'acide homovanillique (HVA).

Les catécholamines sont dosées dans le sang mais ce dosage ne représente qu'un instantané car leur durée de vie est très brève : sa sensibilité est faible. Les dosages urinaires mesurent les catécholamines sous leur forme libre (le dosage global des catécholamines urinaires est obsolète).

Précautions de prélèvement

Cathécolamines plasmatiques

Prélever sur tube contenant de l'EDTA chez un patient non à jeun (l'hypoglycémie augmente les catécholamines), ne prenant pas de café, ne fumant pas, en régime normosodé depuis 48 heures, à distance de tout traitement antihypertenseur ou intervenant sur le système sympathique.

Mise en place d'un cathéter puis repos allongé d'une heure avant un premier prélèvement. Second prélèvement après une heure de déambulation.

Prélever un volume suffisant de sang (la concentration des catécholamines est faible). Envoyer immédiatement au laboratoire dans de la glace.

Catécholamines urinaires

Recueillir les urines de 24 heures sur acide chlorhydrique 12N afin d'obtenir un pH de 2 à 3 et les conserver à + 4 °C. Répéter les prélèvements urinaires 3 jours de suite étant donné les variations de la sécrétion tumorale.

Valeurs usuelles

À titre indicatif chez l'adulte :

- cathécolamines libres plasmatiques :
  - adrénaline plasmatique < 200 pg/mL ou < 1 nmol/L,
  - noradrénaline plasmatique < 600 pg/mL ou < 4 nmol/L ;
- catécholamines libres urinaires :
  - adrénaline < 20 µg/24 h ou < 0,1 µmol/24 h,
  - noradrénaline < 80 µg/24 h ou < 0,5 µmol/24 h ;
- métanéphrines urinaires :
  - normétanéphrine : < 400 µg/24 h (2 µmol/24 h),
  - métanéphrine : < 200 µg/24 h (1 µmol/24 h) ;
- VMA et HVA < 8 mg/24 h.

Les valeurs plus élevées chez l'enfant sont rapportées au taux de créatinine et dépendent de l'âge. Se renseigner auprès du laboratoire.

Clinique

Phéochromocytomes

Les phéochromocytomes sont des tumeurs (bénignes le plus souvent) médullosurrénales dans 90 % des cas, abdominales ou thoraciques (« paragangliomes ») dans 10 % des cas. Ils sont recherchés en cas d'hypertension artérielle paroxystique (30 % des cas), d'hypertension rebelle à une trithérapie bien observée, dans le cadre d'une enquête familiale (maladie de Recklinghausen, neuro-angiomatose de von hippel-Lindau, NEM de type 2), ou encore à l'occasion de la découverte fortuite à l'échographie ou à l'IRM d'une tumeur surrénalienne (incidentalomes surrénaliens), une situation de plus en plus fréquente.
Les phéochromocytomes méritent d'être recherchés car ils peuvent être mortels à la suite d'une poussée d'hypertension paroxystique et représentent une cause curable d'hypertension. Il faut toutefois garder présent à l'esprit que ce sont des tumeurs exceptionnelles. Avant de demander des dosages des catécholamines, il est utile de rechercher au préalable la triade classique : sueurs profuses, céphalées, palpitations. Elle est présente dans 90 % des cas. Son absence rend le diagnostic peu probable.
L'augmentation des cathécolamines (au-delà de 250 µg/24 h), des métanéphrines (ensemble métanéphrine + normétanéphrine > 700 µg/24 h ou 3,7 µmol/24 h) et du VMA (> 10 mg/24 h) dans les urines assure presque toujours le diagnostic (spécificité proche de 100 %).

Neuroblastomes

Les neuroblastomes (ou sympathomes) sont des tumeurs malignes du jeune enfant développées à partir des ganglions sympathiques abdominaux (60 % des cas) ou thoraciques (30 %). Ce sont des tumeurs graves métastasant rapidement.
En cas de suspicion de neuroblastome (découverte d'une tumeur rétropéritonéale ou du médiastin postérieur), l'augmentation de la dopamine urinaire, associée à celles du VMA et du HVA, est très en faveur du diagnostic.

Céruléoplasmine

Cette glycoprotéine (bleue) d'origine hépatique assure le transport du cuivre dans le plasma ; son dosage contribue au diagnostic de maladie de Wilson ou de Menkes.

Valeurs usuelles

- Chez l'adulte : 0,20 à 0,60 g/L (1,5 à 2,2 µmol/L).
- Chez le nourrisson : 0,10 à 0,30 g/L.
- Chez le nouveau-né : les concentrations sont très faibles (immaturité hépatique) ; les valeurs normales de l'adulte ne sont atteintes que vers 1 an.

La céruloplasmine augmente lors de l'imprégnation œstrogénique (grossesse, contraceptifs oraux) et dans tous les syndromes inflammatoires. Elle diminue avec l'hypoprotéinémie, quelle qu'en soit la cause.

Clinique

Maladie de Wilson

La maladie de Wilson, affection héréditaire rare à transmission autosomique récessive, est due aux mutations d'un gène codant pour une protéine impliquée dans la synthèse de la céruloplasmine et l'excrétion biliaire du cuivre.

Le cuivre, qui n'est pas fixé sur une céruloplasmine déficiente et dont l'excrétion biliaire est défectueuse, s'accumule dans le foie, provoquant une stéatose, puis une hépatite chronique, enfin une cirrhose. Lorsque les capacités du foie sont débordées, le cuivre infiltre les noyaux gris centraux, l'œil, les os et les reins. La maladie se révèle vers l'âge de 3 ans par une hépatite chronique avec gros foie. Le syndrome extrapyramidal apparaît vers l'adolescence, associé à des troubles psychiques. L'anneau cornéen de Kayser-Fleischer dû à l'accumulation de cuivre dans la cornée est détecté à la lampe à fente ; c'est un signe tardif. La céruloplasmine est abaissée au-dessous de 0,20 g/L, voire nulle. La cuprémie est basse, le cuivre urinaire très augmenté. Le cuivre hépatique dosé sur un fragment de biopsie hépatique est très élevé.

Un traitement par la pénicillamine ou l'acétate de zinc, la vie durant, ou en cas d'échec la transplantation hépatique assurent la guérison.

Le diagnostic génétique est difficile en raison du grand nombre de mutations, souvent différentes pour les deux allèles. Il se fait dans la fratrie et la descendance des patients chez les sujets dont la cuprémie et la céruléoplasminémie sont abaissées.

Maladie de Menkes

La maladie de Menkes est une maladie récessive liée au sexe entraînant un défaut de l'absorption intestinale du cuivre. Mortelle avant l'âge de 5 ans, elle se manifeste dès la première année par une comitialité, un retard mental, un aspect particulier du visage. La céruloplasmine et la cuprémie sont basses ou nulles. Le cuivre hépatique est diminué. La maladie est due aux altérations d'un gène codant pour une protéine impliquée dans le transport intracellulaire du cuivre.

Acéruloplasminémie

L'acéruloplasminémie récemment décrite est une maladie autosomique récessive, se manifestant aux environs de la trentaine par l'apparition d'un syndrome extrapyramidal, d'un diabète sucré et d'une démence. La biopsie hépatique montre un contenu en cuivre normal et une surcharge en fer. La céruloplasmine et la cuprémie sont basses, le cuivre urinaire normal.

Chlamydia trachomatis

Chlamydia trachomatis serovars D à K provoque des infections génitales sexuellement transmissibles dont le diagnostic a été grandement facilité par le développement de l'amplification génique.

Méthodes

La culture cellulaire est la méthode de référence mais elle est rarement pratiquée d'autant qu'elle nécessite un prélèvement riche en cellules (écouvillon en plastique) souvent douloureux.
La sérologie ne permet pas de reconnaître une infection active, elle est mise en défaut dans les infections génitales basses où la réponse des anticorps est faible, donne des réactions croisées avec *C. pneumoniae.*
Aussi la méthode de choix est-elle la recherche directe de l'ADN de la bactérie par amplification génique (PCR ou méthode proche). Différentes techniques ont été développées qui ont une sensibilité supérieure à la culture cellulaire et aux méthodes immuno-enzymatiques ainsi qu'une spécificité élevée, proche de 100 %. Ces tests possèdent l'avantage de pouvoir être réalisés sur des échantillons urinaires peu contraignants pour les patients et adaptables au dépistage de masse.

Prélèvements

Dans le cadre d'une infection génitale symptomatique :
- chez la femme, prélèvement endocervical sous spéculum à l'écouvillon ;
- chez l'homme, prélèvement urétral à l'écouvillon ou 1er jet d'urine.

Dans le cadre d'un dépistage de masse chez les jeunes de moins de 25 ans (planning familial, médecine préventive, centre de dépistage anonyme et gratuit du sida) :
- chez la femme, 1er jet d'urine ou écouvillonnage vulvovaginal ;
- chez l'homme, 1er jet d'urine.

Les fabricants de trousses de dosage proposent leur propre matériel de prélèvement avec des milieux de transport spécifiques.

Clinique

L'infection urogénitale à *Chlamydia trachomatis*, serovars D à K, est le plus souvent silencieuse (80 % des cas).
Lorsqu'elle est symptomatique, elle se traduit chez l'homme par une urétrite pauci-symptomatique à urines claires, et entraîne dans 5 % des cas une orchi-épididymite.
Chez la femme elle se traduit par une vaginite ou une dysurie évoquant faussement une infection urinaire. Elle peut se propager aux trompes provoquant une salpingite douloureuse et fébrile, source de grossesses extra-utérines et de stérilité tubaire ultérieures.

Chlore

Dans le sang, les variations du chlore et des bicarbonates d'une part, du chlore et du sodium d'autre part sont liées.

Valeurs usuelles

100 à 105 mmol/L (100 à 105 mEq/L).

Clinique

Hyperchlorémies (chlorémie > 110 mmol/L)

La chlorémie augmente proportionnellement à la natrémie dans les hypernatrémies (pour la signification de ces hyperchloronatrémies, voir page 325 Sodium sanguin).
Une hyperchlorémie sans hypernatrémie s'observe dans l'acidose métabolique lorsque le chlore remplace, dans la colonne des anions, le bicarbonate abaissé à la suite de pertes digestives (acidoses des diarrhées) ou urinaires (acidoses tubulaires rénales). Dans ces acidoses dites hyperchlorémiques, le trou anionique est normal (Voir Bicarbonates page 60 et Ammoniaque urinaire page 31).
Dans l'alcalose ventilatoire chronique qui complique des situations très diverses, une hyperchlorémie modeste compense, dans la colonne des anions, la baisse discrète des bicarbonates.

Hypochlorémies (chlorémie < 90 mmol/L)

La chlorémie diminue proportionnellement à la natrémie dans les hyponatrémies (*pour la signification de ces hypochloronatrémies* *voir* Sodium sanguin *p. 325*).
Une hypochlorémie sans hyponatrémie s'observe dans l'acidose ventilatoire chronique (due à une rétention de CO_2 par hypoventilation alvéolaire (Voir page 157 Gaz du sang) et dans l'alcalose métabolique (Voir page 60 Bicarbonates).

Cholestérol

L'hypercholestérolémie est un facteur de risque d'athérosclérose comme l'ont établi de grandes enquêtes épidémiologiques.
Dans le sang, le cholestérol est transporté par des lipoprotéines. Les lipoprotéines de basse densité ou LDL transportent 70 % du cholestérol plasmatique total. Les LDL délivrent le cholestérol aux tissus par l'intermédiaire d'un récepteur qui permet son entrée dans les cellules.

Précautions de prélèvement

Prélèvement sur tube sec ou hépariné.
Les repas ont peu d'influence sur la cholestérolémie mais dans le cadre d'un bilan lipidique (avec triglycérides), prélever le matin après 12 heures de jeûne.
Le cholestérol diminue en cas de fièvre ou dans les semaines qui suivent un accident cardiovasculaire et augmente durant les dernières semaines de la grossesse (jusqu'à 40 %). Éviter de prélever dans ces situations.

Valeurs usuelles

Cholestérol total

Elles dépendent de l'âge (faibles à la naissance, augmentant en moyenne de 0,50 mmol/L tous les 10 ans de 30 à 60 ans, maximum à 60 ans) et du sexe (plus basses chez la femme).
Chez l'adulte, en l'absence d'autre facteur de risque, on peut retenir comme valeurs supérieures de la normale : 5 mmol/L (2 g/L).

Facteurs de conversion :

- g/L × 2,58 = mmol/L ;
- mmol/L × 0,387 = g/L.

HDL-cholestérol

- Homme : 1 à 1,3 mmol/L (0,40 à 0,50 g/L).
- Femme : 1,3 à 1,6 mmol/L (0,50 à 60 g/L).

LDL-cholestérol

Chez l'adulte, avant 50 ans : < 1,60 g/L (4,1 mmol/L).

Les notions de seuil recommandé et de seuil d'intervention thérapeutique tendent à remplacer les valeurs usuelles.

Clinique

Hypocholestérolémies

L'hypocholestérolémie se définit par une concentration de cholestérol inférieure à 3,5 mmol/L.
Elle se voit dans les insuffisances hépatiques, les malabsorptions, les hyperthyroïdies.
L'hypocholestérolémie se rencontre dans des maladies familiales rares comme la maladie de Tangier (accumulation des esters du cholestérol dans le système réticulo-endothélial,

amygdales ou ganglions mésentériques), le syndrome de Smith-Lemli-Opitz ou SLO (retard mental, dysmorphie faciale, anomalies génitales et des membres).

Hypercholestérolémies

L'hypercholestérolémie est définie par une concentration de cholestérol supérieure à 5,5 mmol/L.

Hypercholestérolémies monogéniques

Certaines hypercholestérolémies – elles sont rares mais ce sont les plus graves – sont familiales, monogéniques.

Elles sont dues, dans la plupart des cas, à une mutation du gène codant pour le récepteur cellulaire des LDL (le récepteur de l'Apo B100). C'est grâce à ce récepteur que les LDL circulantes sont internalisées dans les cellules. En cas de déficit complet ou partiel des récepteurs, les LDL s'accumulent dans le sang et les parois artérielles ; hypercholestérolémie et athérosclérose sont précoces.

Dans la forme homozygote, surviennent dès l'enfance des dépôts cutanés et tendineux de cholestérol (xanthomatose cutanéotendineuse hypercholestérolémique familiale). Les accidents coronariens se produisent avant 20 ans. Le LDL cholestérol dépasse 5 g/L.

Dans la forme hétérozygote, la maladie est moins sévère. Elle se traduit une fois sur deux par des xanthomes tendineux des achilléens et des extenseurs des doigts (xanthomatose tendineuse hypercholestérolémique familiale). Elle se complique entre 40 et 50 ans chez l'homme, à la ménopause chez la femme, d'athérosclérose coronarienne. Le LDL-cholestérol est compris entre 2 et 4,5 g/L.

Plus rarement, l'anomalie génétique est un déficit familial en apolipoprotéine B100 qui se transmet sur le mode autosomique dominant. Sa traduction clinique est la même que l'hypercholestérolémie familiale par mutation du gène du récepteur des LDL, avec toutefois des xanthomes moins nombreux et plus tardifs. L'élévation du LDL-cholestérol se situe entre 2 et 2,8 g/L.

Hypercholestérolémies polygeniques

La grande majorité des hypercholestérolémies sont polygéniques. Elles n'ont pas de caractère familial, résultant de l'interaction de multiples gènes avec des facteurs environnementaux, ce qui conduit à une surproduction de LDL. Elles sont athérogènes, les complications survenant à un âge plus ou moins tardif selon le degré de l'élévation du cholestérol. Les xanthomes tendineux sont absents mais un xanthélasma et/ou un arc cornéen sont possibles. L'élévation du cholestérol est moyenne ou modérée (entre 5,5 et 9 mmol/L).

L'hypercholestérolémie peut être pure ou associée à une élévation des triglycérides.

Hypercholestérolémie pure (type IIA dans la classification de Frederickson)

Elle est due à une élévation exclusive des LDL.

Le sérum est toujours clair. L'hypercholestérolémie est isolée, sans élévation des triglycérides, et demeure fixe dans le temps. Apolipoprotéine B et cholestérol des LDL sont élevés. Le cholestérol des HDL et l'apolipoprotéine AI sont normaux ou diminués.

L'intensité et la précocité du risque d'athérosclérose sont proportionnelles à la cholestérolémie.

Hypercholestérolémie avec hypertriglycéridémie ou mixte (type IIB dans la classification de Frederickson)

Elle est due à une élévation des LDL et des VLDL associée à une hypertriglycéridémie endogène (à prébêtalipoprotéine).

L'hypertriglycéridémie fluctue d'un prélèvement à l'autre, de sorte que le sérum est tantôt clair, tantôt lactescent.

Cette forme s'associe souvent à une hyperglycémie avec insulinorésistance dans le cadre du « syndrome X » décrit par Heaven en 1974.

Prévention des cardiopathies ischémiques

La prévention des cardiopathies ischémiques comprend la recherche d'une hypercholestérolémie au même titre que celle des autres facteurs de risque de l'athérome : antécédents familiaux, tabagisme, hypertension, etc.

Il est recommandé de pratiquer en première intention une EAL (exploration d'une anomalie lipidique) comportant l'aspect du sérum, le dosage du cholestérol total, des triglycérides, du HDL-cholestérol et de calculer la concentration du LDL-cholestérol par la formule de Friedwald, si la triglycéridémie est inférieure à 4 g/L (4,6 mmol/L) :

LDL cholestérol (g/L) =
cholestérol total (g/L) – HDL cholestérol (g/L) – triglycérides (g/L)/5

LDL cholestérol (mmol/L) =
cholestérol total (mmol/L) – HDL cholestérol (mmol/L) – triglycérides (mmol/L)/2,2

Ce bilan lipidique peut être considéré comme normal si :
le cholestérol total est < 2 g/L (5 mmol/L) ;
le LDL-cholestérol est $\leq 1,6$ g/L (4,1 mmol/L) ;
le HDL-cholestérol est $> 0,40$ g/L (1 mmol/L) ;
les triglycérides $< 1,3$ g/L (1,6 mmol/L).

Il est inutile de le refaire avant l'âge de 45 ans chez l'homme, 55 ans chez la femme, sauf en cas de survenue de signes cliniques d'athérosclérose ou d'apparition de facteurs de risques cardiovasculaires.

Un bilan pathologique doit être confirmé sur un second prélèvement obtenu après un jeûne strict de 12 heures.

En cas d'anomalie, le traitement se donne pour objet de diminuer la concentration de LDL-cholestérol. L'Afssaps définit ainsi les niveaux « cibles » de LDL-cholestérol :

Facteurs de risque	Niveau de LDL-cholestérol recommandé
Aucun	< 2,20 g/L (5,7 mmol/L)
Un seul	< 1,90 g/L (4,9 mmol/L)
Deux	< 1,60 g/L (4,1 mmol/L)
Plus de deux	1,30 g/L (3,4 mmol/L)
Antécédent de maladie cardiovasculaire	< 1 g/L (2,6 mmol/L)

Cholécalciférol
voir Vitamine D

Cholestérol des HDL et des LDL

Comme l'ont montré les études épidémiologiques, si l'augmentation des lipoprotéines légères (LDL, VLDL) est un facteur d'athérome, à l'inverse l'élévation des lipoprotéines lourdes (HDL) est un facteur antiathérogène. Le dosage du cholestérol des HDL et des LDL permet donc de mieux cerner l'importance du risque cardiovasculaire.

Cholestérol des HDL

Valeurs usuelles

- Homme : 1 à 1,3 mmol/L (0,40 à 0,50 g/L) (plus de 40 mg/dL).
- Femme : 1,3 à 1,6 mmol/L (0,50 à 60 g/L) (plus de 50 mg/dL).

Facteurs de conversion :

- g/L × 2,58 = mmol/L ;
- mmol/L × 0,387 = g/L.

La méthode la plus utilisée consiste à précipiter VLDL et LDL puis à doser le cholestérol des HDL dans le surnageant (technique recommandée par la Société française de biologie clinique). Ces valeurs du HDL-cholestérol ne sont valables que si la précipitation des lipoprotéines légères, VLD et LDL, est totale. Ce n'est pas le cas lorsqu'elles sont très augmentées. Ne pas retenir les résultats si la triglycéridémie dépasse 4 mmol/L.

Clinique

Hypo-HDL-cholestérolémie

Il existe une corrélation inverse entre la concentration de HDL-cholestérol et l'incidence de cardiopathies ischémiques aussi bien chez l'homme que chez la femme.
Aussi, pour l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), un HDL-cholestérol inférieur à 0,35 g/L (35 mg/dL) constitue-t-il un facteur de risque qui doit être pris en compte quel que soit le LDL-cholestérol.
Ce facteur de risque est souvent associé à une hypertriglycéridémie, un diabète de type 2 ou une obésité.
Aussi le NCEP (*National Cholesterol Education Program*) retient-il comme facteur de risque cardiovasculaire majeur un « syndrome métabolique » défini par la présence de trois au moins des critères suivants :

- HDL-cholestérol < 0,40 g/L chez l'homme, < 0,50 g/L chez la femme ;
- triglycérides > 1,50 g/L ;
- glycémie > 1,10 g/L ;
- pression artérielle (PA) > 130/85 mmHg ;
- tour de taille > 102 cm chez l'homme et > 89 cm chez la femme.

Hyper-HDL-cholestérolémie

Elle s'observe dans les hyperalphalipoprotéinémies familiales, de transmission autosomique dominante, et dont le gène reste inconnu. Le HDL-cholestérol est supérieur à 0,7 g/L chez l'homme, à 0,8 g/L chez la femme. Ces hypercholestérolémies familiales ne sont pas dangereuses. Il convient de les respecter.
Dans la population générale, un taux de HDL-cholestérol supérieur ou égal à 0,60 g/L constitue un facteur de protection cardiovasculaire.

Cholestérol des LDL

Valeurs usuelles

Chez l'adulte, avant 50 ans, < 1,60 g/L (4,1 mmol/L).

Clinique

Le LDL-cholestéol est athérogène. Aussi le traitement vise-t-il à abaisser cette fraction. L'Afssaps a proposé d'adapter le traitement (une statine presque toujours) à cinq niveaux « cibles » de LDL-cholestérol.

Facteurs de risque	LDL cholestérol souhaitable
Aucun	= 2,20 g/L (5,7 mmol/L)
Un seul	= 1,90 g/L (4,9 mmol/L)
Deux	= 1,60 g/L (4,1 mmol/L)
Plus de deux	= 1,30 g/L (3,4 mmol/L)
Antécédents cardiovasculaires	= 1 g/L (2,6 mmol/L)

Les objectifs de traitement pour les patients à haut risque cardiovasculaire (patients en prévention secondaire et patients diabétiques) sont les suivants :

- PA < 130/80 mmHg ;
- cholestérol total < 4,5 mmol/L (1,75 g/L) ;
- cholestérol LDL < 2,5 mmol/L (1 g/L) ou 2 mmol/L (0,80 g/L) si possible ;
- glycémie à jeun < 6 mmol/L ;
- HbA1c < 6,5 %.

Chromosome Philadelphie (Ph1)

Le chromosome « Philadelphie » (référence au lieu de sa découverte par Nowell et Hungerford en 1960) est un chromosome 22 porteur d'une délétion partielle du bras long (22q).
C'est le résultat d'une translocation entre le bras long (q) du chromosome 22, au niveau de la bande 11 avec le bras long (q 34) du chromosome 9 au niveau de la bande 34. L'anomalie est donc notée t (9 ; 22) (q 34 ; q 11).
Sue le chromosome 22 raccourci (Ph1), la translocation induit la fusion du gène bcr (*break cluster region*) du chromosome 22 avec un proto-oncogène, le gène abl (c-abl) du chromosome 9. Ce gène de fusion bcr-abl code pour une protéine à activité tyrosine-kinase. Elle entraîne l'expansion du compartiment myéloïde et une leucémie myéloïde.
L'anomalie qui est acquise et clonale apparaît dans une cellule progénitrice pluripotente de sorte que l'on retrouve le Ph1 dans toutes les cellules myéloïdes des lignées granulocytaire, érythrocytaire, mégacaryocytaire, monocytaire et dans les lymphocytes B.

Recherche

La mise en évidence du chromosome Ph1 se fait d'ordinaire dans les cellules de moelle osseuse (2 à 3 mL de moelle prélevée par ponction sternale et recueillie sur anticoagulant). Elle peut être pratiquée sur le sang en cas de myélémie importante. Elle utilise l'étude cytogénétique des cellules (caryotype voir page 80) ou l'hybridation *in situ* en fluoresence (FISH).

Clinique

L'existence d'un chromosome Ph1 est l'un des critères de diagnostic de la leucémie myéloïde chronique (LMC), présent chez 90 à 95 % des malades. Son absence est de mauvais pronostic.
La LMC souvent asymptomatique est découverte à l'occasion d'une NFS systématique montrant une polynucléose et une myélémie faite de métamyélocytes et de myélocytes. Une splénomégalie est habituelle. Dans la moelle, l'hyperplasie myéloïde est harmonieuse sans blastose ni hiatus. Le réarrangement bcr-abl est mis en évidence dans le sang par RT-PCR (analyse qualitative). Après traitement, une analyse quantitative (RQ-PCR) évalue la maladie résiduelle (taux de transcrit bcr/abl). La phase terminale d'acutisation se fait sous forme myéloïde ou dans 20 % des cas sous la forme d'une leucémie aiguë lymphoblastique Ph1 (+).
Ph1 n'est pas spécifique de la leucémie myéloïde chronique. Il est présent dans certaines leucémies lymphoblastiques aiguës (LLA) primitives.

Clairance de la créatinine

Catabolite de la créatine musculaire, la créatinine est éliminée dans les urines par filtration et n'est ni réabsorbée ni sécrétée (ou très peu) par le tubule. Aussi sa clairance est-elle proche de celle de l'inuline, méthode de référence de la mesure de la filtration glomérulaire mais difficile à mettre en œuvre. En réalité cette égalité n'est valable que parce que les dosages usuels surestiment la créatininémie plasmatique et parce qu'une partie de la créatinine est excrétée par le tubule. Malgré ces approximations, la mesure de la clairance de la créatinine sert en clinique à mesurer l'insuffisance rénale.

Le calcul de la clairance de la créatinine se fait selon la formule :

$$\text{CC (mL/min)} = \text{CU } (\mu\text{mol/L}) \times \text{débit urinaire (mL/min)/créatinine plasmatique } (\mu\text{mol/L})$$

CC = clairance de la créatinine ; CU = créatinine urinaire.

Valeurs usuelles

La clairance de la créatinine est de 100 mL/min pour 1,75 m^2 de surface corporelle (75 à 125 mL/min).
Elle baisse en moyenne de 1 % par an à partir de 40 ans.

Clinique

Insuffisance rénale chronique

La mesure de la clairance de la créatinine permet d'estimer le degré d'insuffisance rénale et d'en suivre la progression (Anaes 2002).

Clairance (mL/min)	Degré d'insuffisance rénale
60 à 90	Maladie rénale chronique*
30 à 59	Insuffisance rénale modérée
15 à 29	Insuffisance rénale sévère
< 15	Insuffisance rénale terminale**

* Les patients dont la clairance est comprise entre 60 et 90 mL/min ayant des marqueurs d'atteinte rénale (microalbuminurie, albuminurie, hématurie, leucocyturie, anomalies échographiques du rein) sont considérés comme porteurs d'une maladie rénale chronique.
** Indépendamment de la date de début du traitement.

Clairance calculée

Malgré les apparences, le recueil des urines est le temps le plus délicat de cet examen, car il est difficile d'obtenir des patients un recueil complet et une mesure exacte du volume obtenu.
C'est pourquoi plusieurs formules permettant de calculer la clairance de la créatinine sans recueil urinaire ont été mises au point.

La plus utilisée est celle de Cockroft et Gault (1976) :

$$\text{Clairance créatinine (mL/min)} = (140 - \text{âge}) \times \text{poids/créatininémie} \times k$$

où l'âge est exprimé en années, le poids en kg, la créatininémie en µmol/L et k est égal à 1,24 chez l'homme, à 1,04 chez la femme.

La formule de Cockroft tend à surestimer la clairance chez les obèses à la sous-estimer chez les patients de plus de 60 ans. Elle n'est pas validée ou d'interprétation difficile chez les enfants, les femmes enceintes, les personnes âgées de plus de 75 ans.

La formule du MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) adoptée par la Société française de néphrologie est plus complexe mais ne nécessite pas la mesure du poids et elle est calculée directement par les automates :

$$\text{Débit de filtration glomérulaire (DFG) ou clairance de la créatinine} = 186 \times (\text{créatininémie}/88{,}5)^{-1{,}154} \times (\text{âge})^{-0{,}203} \times 0{,}742 \text{ si sexe féminin} \times 1{,}210 \text{ si sujet noir}$$

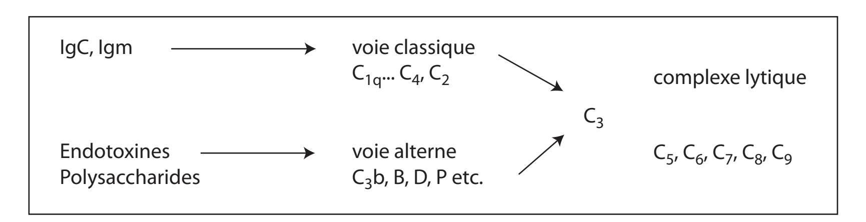
Complément

Le complément (C) est un ensemble d'une vingtaine de protéines, synthétisées par le foie, circulant dans le plasma à l'état inactif, et susceptibles d'être activées en cascade (d'une manière assez comparable aux protéines de la coagulation ou de la fibrinolyse).

Le complément est un élément essentiel de la défense immunitaire, il tire d'ailleurs son nom de la capacité qu'ont ses protéines d'agir « en complément » de l'action des anticorps dans la défense contre l'infection. Pour qu'une protéine du complément soit « activée », il faut qu'elle soit fixée sur une membrane cellulaire, en général celle d'une cellule à détruire, et qu'elle soit clivée par la précédente. Chaque composant, une fois activé, clive à son tour la protéine suivante.

Le système du complément comprend deux voies, la voie classique découverte la première, et la voie alterne. La voie alterne déclenchée directement par les micro-organismes constitue une première ligne de défense, agissant avant l'apparition des anticorps. La voie classique contribue à l'action des anticorps.

Les deux voies provoquent le clivage du troisième composant C3 et la formation d'un complexe terminal ou lytique.



Les protéines de la voie classique et du complexe lytique sont désignées numériquement de C1 à C9, dans l'ordre de leur découverte.

C1 est formé de trois sous-unités C1q, C1r, C1s.

Les protéines de la voie alterne sont désignées par des lettres capitales P (properdine), facteur D, facteur B, etc.

Lorsqu'un composant se divise en deux, le fragment « a » est le plus petit, le fragment « b » le plus grand.

L'activation du complément est contrôlée par plusieurs inhibiteurs. Parmi eux figure l'inhibiteur de C1 ou C1-INH.

Précautions de prélèvement

Prélever sur EDTA pour éviter l'activation de C1q. Envoyer sans délai au laboratoire, dans de la glace. S'assurer auparavant de l'absence d'insuffisance hépatique ou de fuite protéique, digestive ou urinaire susceptible d'abaisser le complément.

Dosage

Le complément total est mesuré par une méthode « fonctionnelle » qui utilise la propriété qu'a le complément de lyser les hématies recouvertes d'anticorps. Des dilutions du sérum à tester sont mises en présence d'hématies (de mouton) recou-

vertes d'anticorps (de lapin anti-hématies de mouton). Le CH 50 est la quantité de sérum qui lyse 50 % des hématies.
Le dosage pondéral des différentes fractions du complément s'effectue par immunonéphélémétrie, immunodiffsion radiale ou en Elisa. Il est réalisé en routine pour C1q, C3 et C4, C1-INH.
Les résultats sont souvent exprimés en pourcentage de la valeur normale. Compte tenu de l'importance de l'écart type, on parle de chute du C3 ou C4 pour des valeurs inférieures à 50 % de la normale.
Des laboratoires spécialisés dosent les produits d'activation du complément (C4a, C3a, C3d) et le complexe terminal C5b-9.

Valeurs usuelles

Les valeurs normales varient en fonction des techniques utilisées. À titre indicatif :
- complément total = CH 50 : 40 U/mL ;
- C2 = 14 à 25 mg/L ;
- C3 = 0,8 à 1,6 g/L ;
- C4 = 0,2 à 0,5 g/L ;
- C1-INH = 0,15 à 0,35 g/L.

Clinique

La synthèse du complément est accrue dans toute maladie inflammatoire, et l'hypercomplémentémie fait partie du syndrome inflammatoire au même titre que l'augmentation des autres protéines de l'inflammation (*voir p 206*). En clinique, seule est recherchée une diminution du complément parce qu'elle témoigne de la formation de complexes immuns fréquemment rencontrés dans les maladies auto-immunes.

Déficits acquis

Glomérulonéphrites

L'abaissement du complément total et de C3 est précoce au cours des glomérulonéphrites aiguës post-infectieuses (post-streptococciques). La guérison s'accompagne d'un retour à la normale du complément (6 à 8 semaines). Une hypocomplémentémie plus durable doit faire reconsidérer le diagnostic.

Une baisse du complément s'observe dans les glomérulonéphrites chroniques membranoprolifératives primitives (GNMP).
Dans les GNMP de type I, la chute du complément est modérée et intermittente, portant sur le C3 et les composants précoces C1q et C4, en raison de la présence de complexes immuns.
Dans les GNMP de type II, la baisse du C3, isolée et profonde, s'accompagne de la présence dans le sérum d'un autoanticorps activant la voie alterne : le facteur néphritique (C3 Nef).

Lupus érythémateux disséminé (LED)

Le complément total, les fractions C2 et C4 sont abaissés dans le lupus, et en particulier dans les glomérulonéphrites lupiques par activation de la voie classique par des complexes immuns. Toutefois le dosage de C2 ou de C4 est peu utile pour le

diagnostic de la maladie. L'abaissement de C4 suit l'activité du lupus et peut être utilisé comme facteur de pronostic.

Déficits héréditaires

Déficits en facteurs

Des déficits congénitaux, la plupart très rares, ont été décrits pour quasiment tous les composants du complément.
Les déficits homozygotes en composants précoces de la voie classique (C1q, C2, C3) sont responsables de syndromes lupiques avec importantes lésions cutanées.
Les déficits homozygotes en composants terminaux (C7 surtout mais aussi C5, C6, C8) provoquent des infections récidivantes à *Neisseria* (*meningitidis* et *gonorrheae*) et à un moindre degré *à Streptococcus pneumoniae* (CH50 est effondrée, C3 et C4 sont normaux).

Déficits en inhibiteurs

Le déficit en C1-INH est responsable de l'œdème angioneurotique. Cette maladie rare se traduit par des œdèmes sous-cutanés ou sous-muqueux à répétitions des membres, de la sphère ORL ou par des douleurs abdominales. Elle est grave en raison du risque d'œdème mortel de la glotte qu'elle comporte.
L'absence d'inhibiteur de C1 (qui contrôle la C1-estérase) entraîne un emballement de la C1-estérase agissant sur C2 et C4. L'activation de la voie classique libère des substances vasoactives, responsables de l'œdème.
Le diagnostic peut être confirmé au décours d'une crise : C2 et C4 sont nettement abaissés alors que C3 reste normal. Entre les crises, les concentrations de complément total et de ses composants sont normales mais le taux de C1-INH est inférieur à 30 % de la valeur normale dans deux tiers des cas (voir Inhibiteur de la C1-estérase, p. 207).

Complexes solubles

Lorsque la thrombine n'est présente qu'en petites quantités, les monomères de fibrine ne forment pas ou peu de caillot mais s'associent soit avec du fibrinogène, soit avec ses produits de dégradation du fibrinogène (PDF).
Ces complexes sont solubles dans le plasma. Ils peuvent être mis en évidence soit en ajoutant de l'éthanol au plasma (test à l'éthanol), soit en recherchant l'agglutination par des monomères de fibrinogène d'hématies sensibilisées. Leur présence est le signe d'une coagulopathie de consommation.

Précautions de prélèvement

Il est impératif que le dosage soit effectué aussitôt après le prélèvement.
Prélever sur citrate de Na à 3,9 % et veiller à l'absence de toute activation de la coagulation dans le tube qui donnerait un résultat faussement positif.

Clinique

La présence de complexes solubles concourt au diagnostic de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) (voir Fibrinogène p. 143).

Coombs (test de)

Le test de Coombs cherche à mettre en évidence des anticorps fixés à la surface des hématies et de susceptibles de provoquer des hémolyses immunologiques. Il s'agit le plus souvent d'autoanticorps.

Test de Coombs direct

Le test de Coombs direct (ainsi appelé parce qu'il se fait en un seul temps) met en évidence des anticorps (immunoglobulines) fixés à la surface des *hématies* par une réaction d'agglutination réalisée au moyen d'antiglobulines humaines (une antiglobuline anti-IgG et une antiglobuline anticomplément).
L'anticorps peut être titré en faisant des dilutions croissantes du sérum anti-immunoglobulines. En cas de résultat négatif, des anticorps de classe IgA, IgM, ou dirigés contre d'autres fractions du complément peuvent être recherchés dans un second prélèvement au moyen d'antiglobulines spécifiques.
Le test est de plus en plus souvent réalisé par des automates utilisant des techniques d'agglutination avec filtration en gel ou sur microbilles.

Test de Coombs indirect

Ce test a pour objet de mettre en évidence des anticorps antiérythrocytaires dans le *sérum* du malade. Il est dit indirect parce qu'il se pratique en deux temps :

- dans un premier temps, mise en présence du sérum du patient avec un « panel » d'hématies étrangères, de phénotype connu, afin que les anticorps se fixent sur celles qui possèdent l'antigène de membrane correspondant ;
- dans un second temps, test de Coombs direct comme précédemment.

Le test de Coombs indirect est utilisé pour la recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) en cas d'allo-immunisation (Voir RAI page 313).

Précautions de prélèvement

Prélèvement sur citrate ou EDTA en évitant l'hémolyse. Pour une recherche d'agglutinines froides, conserver le prélèvement à 37 °C.
Le test de Coombs peut mettre en évidence un alloanticorps dirigé contre des hématies récemment transfusées encore présentes dans la circulation. Éviter de faire un test de Coombs dans les jours suivant une transfusion.

Clinique

Le test de Coombs permet de reconnaître les anémies hémolytiques « immunologiques », dues à la présence d'anticorps à la surface des hématies, ce qui provoque leur destruction.

Anémies hémolytiques par allo-immunisation

Les hémolyses post-transfusionnelles sont dues à des alloanticorps acquis à la suite de transfusions antérieures. Leur prévention est réalisée par un test de Coombs indirect (voir RAI p. 313).
La maladie hémolytique du nouveau-né est liée à l'immunisation d'une mère Rhésus négatif contre des hématies fœtales Rhésus positif (portant l'antigène d). Le dia-

gnostic repose sur un Coombs direct positif chez l'enfant et un Coombs indirect positif chez la mère (voir RAI p. 313).

Anémies hémolytiques auto-immunes (AHAI)

Le diagnostic d'anémie hémolytique auto-immune repose sur la positivité d'un test de Coombs direct qui prouve l'existence d'un anticorps à la surface des hématies et précise sa classe IgG ou IgM avec ou sans complément.
Une élution (éther, chauffage) détache alors l'anticorps de la surface des hématies. La détermination de sa spécificité (anti-Rhésus, anti-P, anti-Ii) au moyen d'un panel d'hématies tests permet d'affirmer qu'il s'agit d'un autoanticorps puisqu'il reconnaît un antigène normal des globules rouges du sujet. Les anémies hémolytiques auto-immunes sont souvent dues à des anticorps anti-Rhésus.
Selon la température où se produit l'agglutination, on distingue :

- des anticorps « chauds » qui se fixent à 37 °C, des IgG en général ;
- des anticorps « froids » qui se fixent à 4 °C, des IgM pour la plupart.

AHAI à autoanticorps chauds

Les anémies hémolytiques auto-immunes aiguës surviennent au décours d'infections virales : mononucléose infectieuse, rougeole, primo-infection à CMV, infection rhino-pharyngée virale de l'enfant ou après une pneumonie à mycoplasme. Elles sont provoquées par des IgM anti-I ou des IgG anti-P. Elles guérissent spontanément mais peuvent être graves chez les nourrissons.
Les anémies hémolytiques auto-immunes chroniques sont associées une fois sur deux à une prolifération lymphocytaire maligne (lymphome, leucémie lymphoïde chronique, maladie de Waldenström, etc.) ou à une maladie auto-immune systémique (lupus notamment). Dans la moitié des cas, elles restent idiopathiques.
Elles sont dues le plus souvent à des anticorps anti-IgG ou anti-IgG + complément.

AHAI à autoanticorps froids

La maladie des agglutinines froides provoque, chez l'homme de plus de 60 ans, des poussées d'hémolyse intravasculaire déclenchées par le froid et responsables d'acrosyndromes et de nécroses des extrémités. Elle se caractérise par un titre très élevé, supérieur au 1/1 000, d'anticorps froids de classe IgM, de spécificité anti-I ou plus rarement anti-i. L'IgM monoclonale peut être produite dans le cadre d'une hémopathie lymphoïde ou être isolée (voir page 15).

Médicaments

Des médicaments immuno-allergisants (β-lactamines, glafénine, rifampicine, sulfamides) peuvent positiver le test de Coombs sans provoquer pour autant d'anémie. Les anticorps antimédicaments viennent se fixer sur les hématies qui les adsorbent constituant un support passif de la réaction. Le test de Coombs est généralement de type complément isolé de classe IgM.
Dans d'autres cas, le médicament se fixe sur l'hématie comme un haptène. L'anticorps de classe IgG de spécificité anti-Rhésus n'agit qu'en présence du médicament.

Coproculture

La coproculture a pour objet de mettre en évidence l'agent responsable d'une diarrhée infectieuse : salmonelles, *Campylobacters*, *Shigellas* ou *Yersiniae* le plus souvent.

Précautions de prélèvement

Les selles sont recueillies dans un récipient propre. Il en est prélevé aussitôt une petite quantité (une noix) qui est mise dans un tube stérile et portée rapidement au laboratoire (si cette condition ne peut être remplie, utiliser pour le transport un milieu spécifique dans lequel seront placées les selles). Chez le nourrisson, on peut se contenter d'un écouvillonnage rectal.
Salmonelles, shigelles, *Campylobacter* (et parfois *Yersinia*) sont les germes recherchés systématiquement par le laboratoire par ensemencement sur milieux sélectifs. Les autres germes doivent faire l'objet d'une demande explicite : *E. coli* O157 H7, *Klebsiella oxytoca* en cas de diarrhée, *Clostridium difficile* en cas d'antibiothérapie en cours ou récente.
Si le diagnostic est urgent (gastro-entérites infantiles), il est possible de faire un examen en immunofluorescence directe sur les selles.

Clinique

En cas de diarrhée sanglante et fébrile, la coproculture permet de reconnaître une shigellose (*S. sonei ou S. flexnerii*) ou, chez l'adulte jeune entre 15 et 25 ans, une infection à *Campylobacter*, deux infections qui ne sont mises en évidence que par la coproculture, les hémocultures étant constamment négatives.

En cas de typhoïde, la coproculture peut isoler *Salmonella typhi*, ou l'une des trois *Salmonella paratyphi*, alors que l'hémoculture est négative. La négativité de deux coprocultures à 15 jours d'intervalle est exigée pour affirmer la guérison.
Dans les salmonelloses dites « mineures » (*S. typhi murium, S. enteriditis, S. wien,* etc.), un portage asymptomatique peut persister jusqu'à 4 semaines après la guérison clinique. Il est utile de dépister ces porteurs surtout chez les professionnels de l'alimentation.

Au cours d'une diarrhée post-antibiothérapie, la présence de leucocytes dans les selles et la mise en évidence de *Clostridium difficile* concourent au diagnostic de colite pseudo-membraneuse, imposent l'arrêt immédiat des atropiniques et des antibiotiques précédemment prescrits et le recours à la vancomycine.

Au retour d'un pays en voie de développement, la persistance inhabituelle (au-delà de 3 semaines) d'une « diarrhée des voyageurs » impose de rechercher le germe en cause, un colibacille entérotoxinogène (ETEC) dans plus de 50 % des cas.

Enfin chez le nourrisson, le caractère épidémique d'une diarrhée (crèches, services hospitaliers) fait rechercher en priorité à la coproculture un *E. coli* entéropathogène (EPEC). Chez l'enfant, un syndrome hémolytique et urémique fait rechercher une infection à E. *coli* O157 H7 traduite par une gastro-entérite brutale. La shigatoxine responsable peut être mise en évidence par PCR.

Il faut dire toutefois que dans les pays économiquement développés, la majorité des diarrhées aiguës sont virales (80 % des cas en hiver) et leur cause ne peut être

détectée à la coproculture. Dans de nombreux cas, la durée de la diarrhée n'excède pas le délai nécessaire pour obtenir la réponse du laboratoire. Les indications d'une coproculture sont donc limitées.

Remarques

Les bactéries présentes dans les selles sont loin d'être toujours pathogènes (ne pas se laisser abuser par un résultat positif, *cf.* tableau à ce sujet).
Si l'on suspecte une diarrhée à staphylocoque, il est inutile de rechercher le staphylocoque dans les selles où sa présence ne prouve rien. C'est dans l'aliment suspect qu'il faut le mettre en évidence.
L'antibiogramme des bactéries isolées par la coproculture ne doit pas être systématique.

Bactéries habituellement présentes dans les selles	Bactéries très souvent présentes dans les selles
E. coli *Streptococcus faecalis (entérocoques)* *Bactéroïdes fragilis* *Proteus, Klebsiella, Enterobacter*	*Staphylococcus aureus* *Clostridium perfrigens* *Lactobacillus* *Candida albicans*

Corps cétoniques

L'acétone, l'acide acétoacétique et l'acide β-hydroxybutyrique sont le produit du métabolisme intrahépatique des acides gras à longue chaîne produits par la lipolyse ou d'acides aminés cétogènes.

La production de corps cétoniques n'est pas gênante en soi dans la mesure où ce sont des substrats énergétiques utilisables par les muscles et le cerveau en période de jeûne. Mais au pH du plasma, ces acides sont totalement ionisés ; à forte concentration se produisent un afflux d'ions H^+ et une acidose.

Précautions de prélèvement

Prélèvement sanguin sur tube sec ou hépariné ou EDTA. Savoir que les dosages plasmatiques donnent des valeurs sensiblement supérieures.

Prélèvement urinaire sur tube fermé. Recherche le plus tôt possible car, à l'air, l'acide acétoacétique se transforme rapidement en acétone, à laquelle les réactifs sont moins sensibles…

Valeurs usuelles

Dans le sang (dosage sérique)

Corps cétoniques totaux (acétone, acide acétoacétique acide β-hydroxybutyrique) < 0,05 g/L (exprimée en acide acétique), soit 0,5 mmol/L.

Dans les urines (recherche au moyen de comprimés ou de bandelettes sensibles, *Acetest*, *Ketodiastix*, *Kétodiabur*).

Résultats exprimés en acide acétoacétique :

- réaction positive (+) : 0,10 à 0,30 g/L (1 à 3 mmol) ;
- réaction positive (+ +) : 0,30 à 0,80 g/L (3 à 8 mmol) ;
- réaction positive (+ + +) > 0,80 g/L (8 mmol).

Clinique

Diabète sucré

Chez le diabétique, la présence de corps cétoniques dans les urines et/ou dans le sang (cétose diabétique) traduit une carence en insuline. C'est un signe majeur de diabète sucré insulinodépendant de type 1.

La cétose avec acidose (acidocétose diabétique) est une complication grave du diabète sucré de type 1. Elle se traduit par un signe fondamental, expression directe de l'acidose : la polypnée de Kussmaul. Le pH artériel est abaissé au-dessous de 7,30 (confinant à 7 dans les formes graves). Les bicarbonates plasmatiques sont effondrés (en moyenne 6 mmol/L), le trou anionique est supérieur à 16 mmol/L.

La natrémie est d'ordinaire abaissée. La kaliémie est élevée proportionnellement à l'acidose. L'osmolalité plasmatique mesurée est toujours élevée. La créatinine est toujours élevée de façon artefactuelle car les corps cétoniques interfèrent avec son dosage par les automates.

Vomissements acétoniques

Le jeûne ou ce qui revient au même, les vomissements répétés, l'exercice prolongé, la fièvre augmentent l'oxydation des acides gras libres, chez les enfants dont les réserves glycogéniques sont basses (vomissements acétoniques de l'enfant).
Dans ces cas, la cétonémie est élevée ; il existe une cétonurie, mais la glycémie est normale.

Maladies métaboliques

Des cétoses sont présentes au cours de diverses maladies métaboliques normo ou hypoglycémiques : glycogénoses, hyperlactacidémies congénitales, etc.

Remarque

Les comprimés et bandelettes sont sensibles à l'acide acétoacétique et à l'acétone, mais non à l'acide β-hydroxybutyrique. Des cétoses avec prédominance d'acide β-hydroxybutyrique peuvent n'être pas reconnues par la simple recherche dans les urines. Elles nécessitent le dosage plasmatique des corps cétoniques.

Cortisol (composé F) plasmatique et urinaire (FLU)

Le cortisol (hydrocortisone ou composé F) est la principale hormone glucocorticoïde. Sa sécrétion par la zone fasciculée de la surrénale est régulée par un rétrocontrôle comprenant l'ACTH hypophysaire.
Un pour cent du cortisol n'est pas métabolisé et il est éliminé tel quel dans les urines. La mesure de cortisol libre urinaire (FLU) permet d'évaluer la quantité de cortisol produite au cours du nychtémère.
La sécrétion de corticotrophine et de cortisol suit un rythme nycthéméral : elle atteint son maximum le matin entre 6 et 8 heures, puis décroît jusqu'au soir où elle est minimale.

Précautions de prélèvement

Cortisol plasmatique

Prélever à 8 heures du matin ou à minuit. Éviter tout effort ou stress avant l'examen. Envoyer le prélèvement au laboratoire très rapidement car il doit être traité dans l'heure.

Cortisol urinaire

Recueillir les urines de 24 heures sur acide car le cortisol est fragile en milieu alcalin. Mesurer la créatininurie afin de contrôler la validité du recueil urinaire.

Il est possible de doser la fraction libre dans la salive.

Valeurs usuelles

Cortisol (F)

- À 8 h du matin : 50 à 200 ng/mL (125 à 550 nmol/L).
- Le soir ou mieux, à minuit : la moitié des valeurs du matin : 25 à 100 ng/mL (67 à 275 nmol/L) ; chez l'enfant de moins de 10 ans : 50 à 150 ng/mL.

Fraction libre plasmatique

10 à 20 ng/mL (rarement dosée en pratique courante, réservée à des laboratoires spécialisés).

Fraction libre urinaire (FLU)

20 à 50 µg/24 heures (140 nmol/24 heures).
Chez l'enfant : < 30 µg/24 h.

Fraction libre salivaire (à titre indicatif)

- À 8 heures < 3 ng/mL (10 nmol/L).
- À minuit < 1 ng/mL.

Facteurs de conversion :

- ng/mL × 2,76 = nmol/L ;
- nmol/L × 0,362 = ng/mL.

Clinique

Hypercorticismes (syndromes de Cushing)

Un syndrome de Cushing se reconnaît à une obésité de la moitié supérieure du corps, un aspect bouffi et rouge du visage, des vergetures, un hirsutisme, une hypertension artérielle, une spanioménorrhée ou une impuissance.

En cas d'hypercortisolisme

Le cycle nycthéméral du cortisol disparaît : la cortisolémie est constamment élevée, le cortisol du soir (20 heures ou mieux minuit) plasmatique ou salivaire n'est plus inférieur à celui du matin (8 heures).
La production journalière de cortisol est augmentée comme le montre l'élévation du cortisol libre urinaire (CLU) au-delà de 150 µg/24 h.
L'hypercortisolisme n'est pas freinable ; le freinage minute par le *Dectancyl* est inopérant et le cortisol reste > 50 nmol/L (18 ng/mL).

Cet hypercorticisme peut être *ACTH-dépendant* (80 % des cas), dû à un adénome corticotrope hypophysaire (maladie de Cushing) ou à une sécrétion ectopique d'ACTH par une tumeur maligne, bronchique principalement. Il peut être *ACTH-indépendant* dû à une tumeur surrénalienne (20 % des cas).
L'ACTH plasmatique est effondré, inférieur à 10 pg/mL (2,2 pmol/mL) en cas de tumeur surrénalienne (l'hypercortisolisme surrénalien rétro-inhibe la production hypophysaire d'ACTH), modérément élevé en cas de maladie de Cushing, très élevé en cas de sécrétion tumorale ectopique (> 200 pg/mL).
Le freinage fort à la dexaméthasone (voir page 152 Freinage à la dexaméthasone) distingue la maladie de Cushing due à un adénome hypophysaire où la sécrétion de cortisol est freinable, des tumeurs surrénaliennes et des tumeurs ectopiques sécrétrices d'ACTH, toutes deux non freinables.
La DHEA (voir p. 122) est augmentée (> 600 mg/dL) en cas de carcinome surrénalien, effondrée ou indétectable en cas d'adénome bénin de la surrénale ne produisant que du cortisol.

Hypocorticismes

Insuffisance surrénale primitive (maladie d'Addison)

La maladie d'Addison se traduit par une fatigue vespérale, des malaises en rapport avec une hypotension. L'existence d'une mélanodermie, hétérogène, prédominant sur les plis, les cicatrices, les parties découvertes, confirme le diagnostic.

En cas d'insuffisance surrénale primaire

Le potassium est modérément augmenté. Une hyponatrémie traduit le diabète sodé.

Dans le sang, le cortisol matinal est bas, inférieur à 30 ng/mL (85 nmol/L) et reste bas toute la journée, l'aldostérone plasmatique basse en orthostatisme contraste avec une activité rénine plasmatique (ARP) très élevée. Dans les urines, le FLU est diminué.

La concentration de base de l'ACTH mesurée à 8 heures est élevée (> 100 pg/mL).

Dans les cas douteux, il peut être nécessaire de vérifier que le cortisol plasmatique n'augmente pas au-dessus de 210 ng/mL (600 nmol/L) après stimulation par le *Synacthène* immédiat ordinaire.

La maladie d'Addison est due le plus souvent (80 % des cas) à une rétraction corticale auto-immune, plus rarement à une granulomatose. La rétraction corticale frappe les femmes d'âge moyen, s'associant souvent à une thyroïdite auto-immune, un diabète. Des auto-anticorps anti-21 hydroxylase ou anti-corticosurrénale sont présents au début de la maladie. En IRM, la rétraction est bilatérale.

Insuffisance surrénale haute par hypopituitarisme

L'insuffisance surrénale corticotrope se reconnaît à l'absence de mélanodermie et de signes d'insuffisance minérolocorticoïde. Une hyponatrémie de dilution est fréquente.

Le cortisol plasmatique matinal est bas, l'aldostérone normale et la concentration de base de l'ACTH basse ou paradoxalement normale, inférieure à 50 pg/mL. Le cortisol plasmatique augmente au plus jusqu'à 210 ng/mL après *Synacthène* immédiat.

L'insuffisance corticotrope peut être liée à une tumeur de la région hypothalamo-hypophysaire à rechercher en IRM.

Mais sa cause la plus fréquente est l'arrêt d'une corticothérapie prolongée ayant longtemps freiné l'axe hypophyso-surrénalien.

La surrénale ne peut être explorée dès l'arrêt du traitement. Il est donc recommandé de remplacer quelque temps le corticoïde par de l'hydrocortisone et de doser le cortisol 2 ou 3 mois après l'arrêt du traitement.

Si le cortisol est inférieur à 100 µg/L (270 nmol/L), les surrénales n'ont pas récupéré leurs fonctions.

S'il est supérieur à 100 µg/L (270 nmol/L) il est bon de faire un test au *Synacthène* immédiat. S'il est positif, le traitement peut être arrêté. Sinon, il faut le poursuivre et refaire un test 2 mois plus tard.

C-réactive protéine (CRP)

Cette protéine, synthétisée par le foie, est libérée dans le sang à un stade très précoce de la réaction inflammatoire (moins de 24 heures). Elle augmente alors dans le sérum, pour revenir à une concentration normale avec la fin de l'inflammation.

Valeurs usuelles

< 6 mg/L.
Pour la détermination du risque cardiovasculaire : < 3 mg/L.
L'obésité, le tabac, l'alcool augmentent la CRP.

Clinique

Inflammations

L'élévation de la CRP au-dessus de 10 mg/L est signe d'inflammation quelle qu'en soit la cause.
C'est un test très sensible permettent de suivre au plus près l'évolution d'un état inflammatoire et le premier à se normaliser lorsque la réaction inflammatoire prend fin.
La CRP augmente davantage en cas d'infection bactérienne ($N \times 10$) que virale ($N \times 3$). Ceci serait particulièrement vrai des méningites. Chez l'enfant, le seuil décisionnel est d l'ordre de 20 mg/L avant 6 ans de 50 mg/L après.
Le dosage de la CRP permet de distinguer infection urinaire haute (CRP élevée) et infection urinaire basse (CRP peu augmentée). En cas de suspicion de pyélonéphrite aiguë chez l'enfant (affection fréquente), il est admis qu'une CRP normale doit faire douter de la validité du diagnostic et différer ou modifier l'antibiothérapie probabiliste.
La diminution de la CRP à la 48e heure est considérée par certains comme un critère d'efficacité d'une antibiothérapie.
La CRP est couramment utilisée pour mesurer l'activité des maladies auto-immunes systémiques.

Maladies cardiovasculaires

La CRP est présente dans les plaques d'athérowe, liée au cholestérol LDL. Aussi, en dehors de poussées inflammatoires, la concentration de CRP est-elle devenue un indicateur de risque cardiovasculaire que la mise au point de dosages ultrasensibles (hs-CRP) permet d'apprécier.
Une méta-analyse récente a montré que la concentration sérique de la CRP était corrélée de façon linéaire au risque de cardiopathie ischémique et d'AVC.
Le risque de développer une maladie cardiovasculaire serait faible pour une hs-CRP, inférieur à 1 mg/L, élevé si la hs-CRP dépasse 3 mg/L, surtout si conjointement le LDL-cholestérol est élevé.

Créatine-kinase (CK) ou créatine-phosphokinase (CPK)

La créatine-kinase (CK) est très répandue dans le muscle, le myocarde et le cerveau. Elle est formée de deux sous-unités M (*muscle*), et B (*brain*) qui sont à l'origine de trois iso-enzymes : MM (muscle squelettique), BB (cerveau), MB (myocarde).

Précautions de prélèvement

Prélèvement sur tube sec plutôt que sur tube hépariné. Bien que les globules rouges ne contiennent pas de CK, éviter l'hémolyse qui, libérant de l'ATP, fausse le dosage. Faire le dosage dans l'heure qui suit le prélèvement car l'activité enzymatique est très labile.

Valeurs usuelles

Avec les méthodes recommandées par la Société française de biologie clinique à la température de 30 °C :
15 à 150 UI/L chez l'adulte.
Les CK sont très augmentées chez le nouveau-né et restent élevées jusqu'à un an.

Attention : une injection intramusculaire est susceptible de multiplier par 2 ou par 3 les valeurs normales. Il en est de même des efforts physiques importants précédant l'examen.

Clinique

Infarctus du myocarde

En cas d'infarctus du myocarde, l'isoforme MB (retrouvée en grande quantité mais non majoritairement dans le myocarde) s'élève dès la 4e heure, atteignant son maximum vers la 24e heure (10 fois la normale en moyenne) pour revenir à la normale à la 48e heure. La quantité d'enzymes libérées est corrélée avec la taille de l'infarctus.
L'élévation des CK est moins précoce que celle des troponines qui sont en outre plus spécifiques. Aussi le dosage des troponines est-il aujourd'hui préféré.

Maladies musculaires

Dans les myopathies et surtout la maladie de Duchenne, les CK MM sont très augmentées (50 à 100 fois la normale), mais cette élévation n'est pas requise pour le diagnostic.
La maladie est récessive, liée à l'X, transmise par la mère. Elle débute à l'âge de 2-3 ans par des chutes. Elle se traduit par un déficit musculaire prédominant à la ceinture pelvienne et aux membres inférieurs donnant une démarche dandinante. Les mollets sont hypertrophiés. L'élévation des CK est précoce, présente chez les garçons nouveau-nés.
L'élévation des CK est moins marquée dans la maladie de Landouzy-Déjerine ou dystrophie musculaire facioscapulo-humérale, maladie familiale à transmission autosomique

dominante se traduisant par une faiblesse des muscles du visage qui diminue la mobilité faciale et des muscles de la ceinture scapulo-humérale qui projette les épaules en avant en faisant saillir les omoplates.
Au cours des maladies musculaires inflammatoires, polymyosites et dermatomyosites, les CK sont nettement augmentées et leur dosage permet de suivre l'évolution sous traitement. Les polymyosites se manifestent par un déficit douloureux des ceintures. Les dermatomyosites se traduisent en outre par un érythème périorbitaire en lunette, un érythème douloureux et squameux de la sertissure des ongles ou de la face d'extension des articulations.

Remarque

De nombreuses situations pathologiques peuvent élever :
• les CPK MM : traumatismes musculaires, chutes, delirium tremens, crise comitiale généralisée, hypothyroïdie, exercice physique extrême ;
• les CPK MB : défibrillation, chirurgie ;
• les CPK BB : embolies et thromboses cérébrales.

Créatinine

Catabolite de la créatine musculaire, la créatinine est éliminée dans les urines. Chez un sujet donné, la quantité de créatinine éliminée quotidiennement est remarquablement fixe, en rapport avec la masse musculaire du sujet. Comme la créatinine est éliminée par le rein uniquement par filtration et n'est ni réabsorbée ni sécrétée (ou très peu) par le tubule, il existe une corrélation entre la concentration plasmatique de créatinine et le débit de filtration glomérulaire (lorsque le débit glomérulaire baisse, une concentration plus élevée dans le filtrat glomérulaire permet d'éliminer autant de créatinine). La concentration de créatinine plasmatique ne dépend ni du volume des urines, ni du régime alimentaire.

Valeurs usuelles

- Chez l'homme : 80 à 110 µmol/L (9 à 13 mg/L).
- Chez la femme : 60 à 90 µmol/L (7 à 10 mg/L).
- Chez l'enfant de moins de 5 ans : 20 à 40 µmol/L.

Lors de la grossesse, en raison de l'élévation physiologique du débit sanguin rénal, la créatinine plasmatique s'abaisse en deçà de 50 µmol/L.

Facteurs de conversion :

- mg/L × 8,8 = µmol/L ;
- µmol/L × 0,11 = mg/L.

Clinique

Insuffisance rénale chronique

Reflet de la filtration glomérulaire, la créatininémie permet de suivre les progrès d'une insuffisance rénale chronique. Toutefois la relation entre filtration glomérulaire et créatinine est une hyperbole (la créatinine étant en abscisse), si bien que la créatinine détecte mal l'insuffisance rénale débutante : à des diminutions déjà fortes de la filtration glomérulaire correspondent des augmentations modestes de créatininémie. En revanche, en cas d'insuffisance rénale avancée, toute réduction même modeste de la filtration glomérulaire se traduit par une élévation sensible de la créatinine plasmatique.

Insuffisance rénale aiguë

Le diagnostic d'insuffisance rénale aiguë (IRA) n'est pas fondé sur des critères de diurèse, car l'insuffisance rénale peut être anurique (< 100 mL d'urines), oligoanurique (de 100 à 500 mL), à diurèse conservée. Il repose sur l'élévation rapide de la créatinine jugée sur deux examens successifs.

Une IRA peut être obstructive, fonctionnelle, organique.

L'insuffisance rénale obstructive est reconnue à l'imagerie (valeur de l'échographie qui montre une dilatation des cavités pyélocalicielles).

La distinction entre IRA prérénale ou fonctionnelle et IRA organique se fait en comparant la concentration d'urée plasmatique et la créatininémie. En effet, en cas d'insuffisance rénale aiguë prérénale ou « fonctionnelle », l'urée filtrée, petite molé-

cule très diffusible, est en partie réabsorbée passivement avec l'eau et le sodium. Le rapport urée sanguine/créatininémie en expression molaire, qui normalement est de l'ordre de 50, dépasse 100. Il est inférieur à 100 en cas d'insuffisance rénale aiguë « organique ».
En cas d'IRA « fonctionnelle », c'est-à-dire d'hypoperfusion du rein, la résorption du sodium augmente, ce qui majore la volémie efficace ; la concentration urinaire de Na est basse entre 0 et 20 mmol/L. La concentration urinaire de potassium augmente du fait d'un hyper-réninisme.

	IRA organique	**IRA fonctionnelle**
Na urinaire (mmol/L)	> 20	< 20
Na urinaire/K urinaire	> 1	< 1
Urée sanguine/Créat. sanguine	< 100 (expression molaire)	> 100 (expression molaire)

Rhabdomyolyse

Toute rhabdomyolyse, pour peu qu'elle soit suffisamment marquée, élève transitoirement la créatininémie indépendamment de son éventuel retentissement rénal.

Cryoglobulines

Les cryoglobulines sont des immunoglobulines ou des complexes immuns comprenant des immunoglobulines précipitant à froid entre 0 et 22 °C et se solubilisant à nouveau lors du réchauffement.
Il n'y en a pas dans le sérum des sujets normaux. Elles ne sont présentes que dans le sérum de certains malades.
On distingue :

- les cryoglobulines monoclonales ou de type I, composées d'une immunoglobuline monoclonale unique (25 à 35 % de l'ensemble des cryoglobulinémies) ;
- les cryoglobulines mixtes de type II faites de deux composants dont l'un est monoclonal, en général une IgM à activité anti-IgG, c'est-à-dire un facteur rhumatoïde ;
- les cryoglobulines mixtes de type III polyclonales.

Technique de recherche

Rechercher une cryoglobulinémie est difficile et long.
Le sang est prélevé à l'aide d'une seringue chauffée à 37 °C sur tube sec également à 37 °C. Il doit être maintenu à cette température depuis le prélèvement jusqu'à la rétraction du caillot. Le sérum est alors prélevé et laissé à 4 °C pendant une semaine et examiné régulièrement.
La présence de cryoglobulines se manifeste par un voile blanchâtre, dont la réalité peut être confirmée par mesure de la densité optique du sérum. Le tube est ensuite replacé à 37 °C pendant 4 heures et la redissolution du cryoprécipité est vérifiée. Le typage de la cryoglobulinémie est effectué par immunofixation à chaud.

Clinique

Cryoglobulinémies monoclonales

Les cryoglobulinémies monoclonales sont associées à une hémopathie maligne lymphoïde : lymphomes malins, myélomes, maladie de Waldenström.
Elles sont rarement symptomatiques. Leur signification est la même qu'une immunoglobuline monoclonale « banale ».

Cryoglobulinémies mixtes ou polyclonales

Les cryoglobulinémies mixtes sont retrouvées dans les maladies à immuns complexes circulants, comme le lupus érythémateux disséminé, le Sjögren, la périartérite noueuse, certaines glomérulonéphrites membranoprolifératives mais leur cause principale est l'hépatite C (80 % des cas).
L'antigène responsable de l'anticorps cryoprécipitant peut parfois être identifié : ADN (lupus), antigène HBs (périartérite noueuse, glomérulonéphrites extramembraneuses), virus (hépatite C).

Cryoglobulinémies essentielles

Certaines cryoglobulinémies restent « essentielles », idiopathiques. Elles débutent après 60 ans et sont plus fréquentes chez la femme. Elles sont parfois révélées par une vascularite avec purpura, nécroses digitales, arthralgies. De la fièvre, une hépatosplénomégalie sont souvent notées. Une atteinte glomérulaire complique la maladie dans 50 % des cas.
Ces cryoglobulinémies peuvent précéder de plusieurs années l'apparition d'une leucémie lymphoïde chronique.



Culot urinaire
voir Examen cytobactériologique urinaire

Cystinurie (réaction de Brand)

La cystine est un acide aminé soufré présent dans le plasma mais intégralement réabsorbé après sa filtration, donc normalement absent des urines.
La cystinurie due à un défaut héréditaire de réabsorption tubulaire de la cystine expose à la formation de calculs, la cystine étant peu soluble dans l'urine.

Précautions de prélèvement

Recueillir les urines de 24 heures sur acide sulfosalicylique.

Valeurs usuelles

10 à 100 µmol/L (< 80 µmol de cystine (20 mg) par gramme de créatinine urinaire des 24 heures).

Clinique

Lithiase cystinique

La cystinurie est une tubulopathie héréditaire, se transmettant sur le mode autosomique récessif, caractérisée par un défaut de la réabsorption tubulaire proximale des acides aminés dibasiques cystine, arginine, lysine, ornithine, dont l'élimination urinaire est augmentée.
Sa seule traduction clinique est une lithiase cystinique récidivante de l'enfant ou de l'adulte jeune, ayant des antécédents de lithiase familiale. La radiographie simple de l'abdomen révèle les calculs en général de petit volume, radio-opaques, très échogènes. L'attention est souvent attirée par l'examen du culot urinaire qui met en évidence des cristaux hexagonaux caractéristiques.
La réaction de Brand au nitroprussiate de sodium, réalisée sur les urines fraîches du matin, donne une coloration rouge lorsque la cystinurie est > 300 µmol/L. La chromatographie urinaire met en évidence, outre une augmentation massive de lysine, une concentration urinaire de cystine très élevée de l'ordre de 60 à 200 µmol/L chez les hétérozygotes, et atteignant 1 200 à 4 000 µmol chez les homozygotes.

Lithiase oxalique

Chez certains patients ayant une lithiase oxaloacétique, la réaction de Brand est positive. Il semble s'agir de formes hétérozygotes de cystinurie.

Remarque

La cystinurie est une maladie différente de la cystinose dans laquelle une accumulation intracellulaire de cystine libre provoque des dépôts de cristaux de cystine dans les tissus et notamment les reins, à l'origine d'un syndrome de Fauconi (*voir p. 61*) et d'une insuffisance rénale précoce.

Cytogénétique

voir Caryotype

Cytomégalovirus

Le cytomégalovirus (CMV) est un herpès virus strictement humain infectant en France environ la moitié des adultes. Il se contracte par voie respiratoire, sexuelle ou transfusionnelle.

Après la primo-infection habituellement asymptomatique, le CMV, comme les autres virus herpès, persiste à l'état latent dans l'organisme parfois excrété de façon prolongée dans la salive, les urines, les sécrétions génitales. Des réactivations se produisent à l'occasion de fléchissements de l'immunité.

L'infection symptomatique à CMV est devenue fréquente avec le développement des greffes d'organes et l'expansion de l'infection à VIH.

Mise en évidence du virus

En fonction de la clinique, le CMV peut être recherché dans les lymphocytes du sang, dans les urines, les liquides de lavage alvéolaire, le LCR, dans l'humeur aqueuse, une biopsie médullaire ou le liquide amniotique.

En raison de la fragilité du virus, il est recommandé de placer les prélèvements dans un milieu de transport adéquat et de les acheminer rapidement au laboratoire.

L'isolement du virus se fait par inoculation à des cultures de fibroblastes humains à l'exclusion de toute autre cellule. Le virus se multiplie en provoquant un effet cytopathogène (ECP) long à se produire (2 à 4 semaines).

La recherche d'antigènes viraux précoces dans les cellules infectées au moyen d'anticorps monoclonaux donne une réponse plus rapide (48 heures).

La détection du génome viral dans les lymphocytes du sang circulant ou le liquide amniotique se fait par PCR.

Sérologie

Plusieurs techniques mettent en évidence des anticorps anti-CMV ; les plus usitées sont l'Elisa ou son inverse, l'immunocapture.

La constatation d'une séroconversion permet d'affirmer une primo-infection. Les réinfections et les réactivations se traduisent par une ascension des IgG avec souvent réapparition du IgM.

La mesure de l'indice d'avidité des IgG anti-CMV peut être utile pour dater la primo-infection : une avidité forte indique une primo-infection ancienne.

Clinique

Chez l'enfant ou l'adolescent, la primo-infection à CMV, asymptomatique dans la majorité des cas, peut se traduire par un syndrome mononucléosique avec réaction de Paul et Bunel négative, plus rarement par une hépatite cytolytique, une anémie

hémolytique, un purpura. Le diagnostic est porté sur la découverte d'anticorps IgM spécifiques et sur une séroconversion à IgG à deux examens successifs. Il peut être confirmé par la mise en évidence du virus, par culture, dans le sang, les urines, la salive.

Chez les immunodéprimés (greffes, hémopathies malignes, cancers, infection à VIH), des récurrences de l'infestation à CMV sont fréquentes et marquées par une fièvre prolongée, une hépatite, une pneumonie interstitielle, ou encore une rétinite nécrosante. L'infection à CMV est la principale complication infectieuse des greffes d'organe et favorise les rejets. Faire la preuve d'une infection active à CMV chez l'immunodéprimé peut être difficile car chez lui, une excrétion virale même prolongée est sans signification pathologique et la sérologie est difficile à interpréter. C'est la mise en évidence, par PCR, de la dissémination de l'infection dans plusieurs organes (dans le sang, les prélèvements oculaires, le LCR, les biopsies) qui fait le diagnostic.

Une primo-infection CMV au cours de la grossesse peut être grave. La contamination maternelle (1 % des grossesses) se fait habituellement au contact d'un enfant en bas âge. Environ 40 % des femmes primo-infectées transmettent le virus au fœtus. Les transmissions sont plus fréquentes au cours du 3e trimestre mais moins graves qu'au 1er.

Le diagnostic est fondé sur la séroconversion des IgG, la détection d'IgM anti-CMV et sur la mesure de l'index d'activité des IgG.

Lorsqu'une primo-infection cytomégalique est suspectée, une recherche de l'ADN viral dans le liquide amniotique par PCR à 21 SA est indiquée. En principe, elle ne doit pas être réalisée moins de 6 semaines après la primo-infection si celle-ci peut être datée.

La maladie des inclusions cytomégaliques du nouveau-né qui s'observe chez 20 % environ des enfants infectés est la traduction la plus sévère d'une infection à CMV *in utero.* Elle est souvent mortelle ou laisse des séquelles neuropsychiques et auditives lourdes. L'enfant reste virémique et virurique pendant des années.

D-dimères

La thrombolyse qui suit toute formation de caillot libère dans le sang des dimères (deux monomères unis par des liaisons covalentes) provenant du fragment D de la fibrine (D-dimères). La présence de D-dimères dans le sang signifie donc qu'il y a eu activation de la coagulation et formation de thrombus. D'où l'intérêt de les rechercher en cas de suspicion de phlébite ou d'embolie.

Valeurs usuelles

Les dosages font appel soit à une technique Elisa soit à l'agglutination de particules de latex sensibilisées par un anticorps monoclonal.
Le seuil d'exclusion de la maladie thromboembolique est généralement fixé à :

- < 500 µg/L en Elisa ;
- < 400 µg/L en latex.

Les D-dimères augmentent chez le sujet âgé. Après 70 ans, le seuil habituellement retenu est de 700 µg/L.
Les D-dimères augmentent pendant la grossesse avec un seuil à 1 500 µg/L et jusqu'à 2 300 µg/L au 9e mois.

Clinique

Chez les patients suspects de thrombose veineuse profonde, une concentration de D-dimères < 500 µg/L, associée à une échographie Doppler des membres inférieurs normale, permet d'exclure une thrombose dans 95 % des cas évitant ainsi de faire une phlébographie.
Lorsqu'une embolie pulmonaire est redoutée et que la scintigraphie thoracique est – comme c'est fréquent – de probabilité intermédiaire, une concentration de D-dimères < 500 µg/L permet d'exclure la maladie embolique dans 95 % des cas évitant ainsi de pratiquer une angiographie pulmonaire, examen invasif et non dénué de risques.
Ces valeurs prédictives négatives seraient plus performantes en Elisa qu'en latex.
Les D-dimères ne sont élevés que pendant la phase aiguë de la thrombose. Ils reviennent à la normale dès que la formation du thrombus est achevée ou que le traitement anticoagulant a été bien établi. Le dosage des D-dimères ne permet pas d'exclure une phlébite si le prélèvement a été effectué plus de 7 jours après le début des symptômes ou si un traitement anticoagulant a été entrepris depuis plus de 48 heures.
Une élévation des D-dimères peut être observée en cas de septicémie, de traumatisme récent, et en fin de grossesse. Le dosage de D-dimères ne doit pas être utilisé dans ces cas.

Intérêt pour le diagnostic de CIVD

L'élévation des D-dimères au-dessus de 500 µg/L est l'un des critères diagnostiques des coagulations intravasculaires disséminées avec une thrombopénie inférieure à 100 000/µL, un taux de facteurs V et VIII effondré, une fibrinopénie inférieure à 1 g/L (voir page 143).

Décarboxyprothrombine (DCP)

La DCP est carboxylée par une carboxylase, vitamine K-dépendante, dans le foie, pour former de la prothrombine. Un déficit de cette carboxylation se produit dans les cellules des hépatocarcinomes, ce qui augmente la proportion de prothrombine non carboxylée (« native ») dans le sérum. Le dosage de la DCP peut être utilisé comme marqueur d'hépatocarcinome.

Valeurs usuelles

< 16 mU/mL (ou < 300 µg/L).

Clinique : hépatocarcinomes

Le dépistage systématique du carcinome hépatocellulaire chez les cirrhotiques cherche à dépister précocement des tumeurs de petite taille accessibles à un traitement chirurgical. Il est réalisé par des échographies répétées et des dosages réguliers de l'AFP. Un dosage de la décarboxyprothrombine associé à ces mesures pourrait améliorer le dépistage de l'hépatocarcinome.
Attention ! Toute carence en vitamine K, qu'elle soit secondaire à la prise d'AVK ou à une cholestase, augmente la DCP.

Déhydro-épiandrostérone (sulfate de) (S-DHEA)

La déhydro-épiandrostérone (DHEA) est un stéroïde précurseur androgénique et (à un moindre degré) œstrogénique, synthétisé dans la surrénale sous le contrôle de l'ACTH. Elle est présente seulement à partir de 8 ans.
Dans le sang, la quasi-totalité de la DHEA est sulfatée (S-DHEA). C'est cette forme qui est dosée car sa concentration (mille fois celle de la DHEA) est stable.

Précautions de prélèvement

Prélèvement le matin sur EDTA. Adresser le prélèvement au laboratoire sans délai.

Valeurs usuelles

Elles varient avec la méthode de dosage.
À titre indicatif, entre 41 et 50 ans :
- femme : 500 à 3 750 ng/mL ;
- homme : 750 à 4 750 ng/mL.

Les concentrations, nulles avant 8 ans, sont les plus élevées entre 18 et 40 ans. Elles décroissent ensuite pour atteindre les concentrations les plus basses après 65 ans. Tenir compte de grandes variations interindividuelles et d'un jour à l'autre chez le même sujet.

Clinique

Devant un hirsutisme, avec concentrations d'androgènes élevées, une DHEA augmentée oriente vers une cause surrénale : tumeur virilisante des surrénales ou hyperplasie congénitale.
Lorsque les concentrations de DHEA plasmatique sont effondrées, un traitement substitutif par cette hormone a été recommandé chez les personnes âgées. Il atténuerait le vieillissement cutané et améliorerait la libido.

Delta-4-androstènedione

voir Androstènedione

Dexaméthasone (épreuve à la)

voir Freinage à la dexaméthasone

EAL (exploration d'une anomalie lipidique)

voir Cholestérol et Triglycérides

Électrophorèse des protéines sériques (EPS)

voir Protéines sériques

Énolase neurospécifique (*Neuron Specific Enolase* : NSE)

L'énolase est une enzyme de la glycolyse présente dans le tissu nerveux. Il en existe plusieurs iso-enzymes, car c'est un dimère qui regroupe deux de trois sous-unités possibles : α, β, γ. L'énolase neurospécifique est l'isomère gamma-gamma, retrouvée dans les cellules neuro-endocrines. Elle sert de marqueur tumoral.

Précautions de prélèvement

Éviter toute hémolyse.

Valeurs usuelles

< 12,5 µg/L chez l'adulte, < 25 µg/L chez l'enfant.

Clinique

Une concentration de NSE supérieure à 25 µg/L est évocatrice d'un cancer bronchique à petites cellules mais bien entendu, ne dispense pas d'une biopsie. L'énolase neurospécifique augmente encore au début de la chimiothérapie (lyse cellulaire), diminue en cas de rémission, et remonte lors des rechutes.
Chez l'enfant souffrant d'une tumeur rétropéritonéale ou du médiastin postérieur, une augmentation de la NSE évoque un neuroblastome.
Les tumeurs développées à partir du système APUD (*Amine Precursor Uptake and Decarboxylation*) : tumeurs carcinoïdes, phéochromocytomes élèvent également la NSE.

Enzyme de conversion

L'enzyme de conversion catalyse la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II. Les granulomes sarcoïdiens en produisent. L'enzyme de conversion est donc dosée dans le sérum en cas de sarcoïdose.

Valeurs usuelles

À faire préciser par le laboratoire.
De l'ordre de 30 nmol/min/mL ou 50 à 100 UI/L.

Clinique

Sarcoïdose

La sarcoïdose est une maladie polymorphe dont le diagnostic est porté sur la mise en évidence d'un granulome épithélioïde et gigantocellulaire sans nécrose caséeuse dans une biopsie (de peau, de glandes salivaires, hépatique ou bronchique, etc.).
Une augmentation de l'enzyme de conversion sérique s'observe chez 50 à 70 % des patients. Elle contribue au diagnostic.
L'enzyme de conversion est normale dans les autres granulomatoses, la tuberculose notamment, ce qui permet de distinguer les deux maladies cliniquement proches.

Autres affections

Des augmentations de l'enzyme de conversion s'observent avec une fréquence très supérieure à celle de la sarcoïdose dans la maladie de Gaucher (100 %), les hyperthyroïdies (80 %), la bérylliose.



Enzymes érythrocytaires

voir Glucose-6-phosphate-déshydrogénase érythrocytaire

Éosinophiles (diagnostic d'une hyperéosinophilie)

Les éosinophiles sont des cellules cytotoxiques impliquées dans la réponse immunitaire. Ils ne transitent que quelques heures dans la circulation (6 à 12 heures) avant de migrer vers les tissus, notamment ceux en contact avec l'environnement (peau, tube digestif, poumons).

Il y a hyperéosinophilie lorsque le nombre des polynucléaires éosinophiles est supérieur à 0,5 G/L (500/µL) à plusieurs numérations successives.

Les causes des éosinophilies sont nombreuses, mais deux prédominent : les allergies et les parasitoses.

Allergies et intolérances

La première cause d'éosinophilie est l'allergie : asthme, rhinite allergique, trachéobronchite spasmodique, eczéma constitutionnel, urticaire, etc.

L'éosinophilie est modérée dans l'asthme, inférieure à 1,5 G/L. Les PN éosinophiles sont classiquement retrouvés dans l'expectoration… où ils ne sont jamais recherchés.

De nombreux médicaments (bêtalactamines, antiparasitaires, antifongiques, anti-inflammatoires, psychotropes) peuvent entraîner une hyperéosinophilie. L'éosinophilie (de 1 à 10 G/L) survient plusieurs semaines après l'introduction du médicament, quelques jours après une réintroduction pour disparaître à l'arrêt du traitement.

Parasitoses

Les parasitoses à protozoaires (paludisme, amibiase) ne sont pas associées à des éosinophilies.

Ce sont les helminthes qui sont en cause. L'hyperéosinophilie est fonction du degré d'invasion tissulaire du parasite s'observant surtout lorsque le parasite est intratissulaire (distomatose, trichinose, toxocarose). L'éosinophilie peut alors être importante : 15-30 G/L. Elle est plus modeste lorsque le parasite reste cantonné dans le tube digestif (oxyurose, trichocéphalose, tæniasis). Les fortes éosinophilies sont observées surtout pendant la période d'invasion. L'éosinophilie précède souvent l'apparition des œufs dans les selles.

Chez un patient de retour d'une zone tropicale, l'hyperéosinophilie évoque immédiatement une parasitose, principalement une anguillulose (ou l'hyperéosinophilie, cyclique peut être élevée), une bilharziose, une filariose ou une ankylostomiase. Le diagnostic repose sur l'anamnèse (régions récemment visitées, mode de vie au cours du voyage), l'examen des selles, la recherche de microfilaires sanguicoles nocturnes

ou diurnes, la biopsie cutanée exsangue, la recherche d'œufs dans les urines (bilharziose urinaire) ou dans une biopsie rectale (bilharzies) ou duodénale (anguillulose) la sérologie Elisa pour schistosomiases, filarioses, anguillulose.
En France, les parasitoses fréquentes engendrant des éosinophilies (modérées) sont l'oxyurose et le tæniasis. Si l'éosinophilie est élevée, on peut évoquer une toxocarose (larva migrans), une ascaridiose, ou une distomatose hépatique.

Maladies cutanées

L'hyperéosinophilie est un signe rencontré au cours de nombreuses dermatoses, lorsqu'elles sont prurigineuses. Elle peut être délétère (dermatite atopique, urticaires, pemphigoïde).
L'hyperéosinophilie est un élément du diagnostic dans certaines connectivites : périartérite noueuse (surtout lorsqu'existent des lésions pulmonaires), pneumonie à éosinophiles (qui en est proche), fasciite à éosinophiles ou syndrome de Shulmann (forme particulière de sclérodermie sans atteinte viscérale).

Cancers et hémopathies

L'hyperéosinophilie paranéoplasique est rare. Elle s'observe dans les cancers du foie, du sein ou des bronches métastasés ou nécrosés.
Elle fait partie des signes de la maladie de Hodgkin bien qu'inconstante et modérée (< 1 G/L) ; elle est rare dans les lymphomes non hodgkiniens.
L'éosinophilie est fréquente et parfois importante dans la leucémie myéloïde chronique, Elle concourt à son pronostic.

Syndrome hyperéosinophilique idiopathique

Le syndrome hyperéosinophilique est un diagnostic d'élimination, porté lorsqu'une hyperéosinophilie > 1 500/µL persiste plus de 6 mois sans cause identifiable, en l'absence de tumeur maligne ou de syndrome myéloprolifératif. Il touche l'homme jeune, et comporte des atteintes viscérales dues à l'infiltration éosinophilique tissulaire : infiltrats pulmonaires, endocardite fibroplastique, etc.

Estradiol (17-bêta-œstradiol) (E2)

Le 17-β-œstradiol est le principal œstrogène sécrété tout au long du cycle par l'ovaire qui en est le producteur quasi exclusif. C'est l'œstrogène de la femme en période d'activité génitale.

Précautions de prélèvement

Prélèvement le matin, en début de cycle.
Tenir compte des médicaments pouvant interférer avec les dosages : contraceptifs oraux, traitements de la ménopause.

Valeurs usuelles

À titre indicatif (les valeurs peuvent varier selon les techniques) :

- chez la femme :
  - *phase folliculaire* : 50 pg/mL en moyenne (185 pmol/mL),
  - *pic ovulatoire :* 200 pg/mL (750 pmol/mL),
  - *phase lutéale* : 150 pg/mL en moyenne (550 pmol/mL),
  - *menstruation* : < 50 pg/mL,
  - *pendant la grossesse*, la concentration plasmatique d'estradiol (produit par le placenta) augmente régulièrement jusqu'à être multipliée par 100,
  - *à la ménopause*, l'estradiol s'effondre : 15 à 20 pg/mL (50 à 75 pmol) ;
- chez l'homme : 10 à 55 pg/mL.

Facteurs de conversion :

- ng × 3,7 = pmol ;
- pmol × 0,275 = ng.

Clinique

Aménorrhées et insuffisances ovariennes

Devant une aménorrhée, un estradiol bas < 50 pg/mL confirme l'hypofonctionnement ovarien. Son origine, haute ou basse, est localisée par le dosage plasmatique de la folliculostimuline hypophysaire (FSH), une FSH basse traduisant une origine hypothalamo-hypophysaire, une FSH élevée témoignant d'une origine ovarienne. Voir Folliculostimuline p. 149

Les variations de la concentration de l'hormone dans le plasma au cours du cycle et les difficultés rencontrées pour déterminer exactement le moment du cycle où le prélèvement a été fait chez les femmes ayant des troubles des règles limitent l'intérêt de ce dosage.

L'existence d'une imprégnation œstrogénique peut être déduite de l'examen de la glaire lorsque celle-ci est claire, filante, présentant sur lame des arborisations ou un aspect en fougère. Le test à la progestérone permet également cette évaluation. Si après la prise orale de 5 à 10 mg de médroxyprogestérone par jour les règles surviennent dans les 7 jours, c'est qu'il existait une imprégnation œstrogénique suffisante pour permettre une hémorragie de privation.

Procréation médicalement assistée

En cas de d'une fécondation *in vitro*, la surveillance quotidienne de la concentration d'estradiol permet de déterminer le meilleur moment pour déclencher l'ovulation (au pic de concentration). Des méthodes rapides permettent d'obtenir un résultat en 3 heures.

Tumeurs féminisantes du testicule ou de la surrénale

Certaines tumeurs testiculaires peuvent produire de l'estradiol soit de façon autonome, soit sous l'influence d'une augmentation de β-hCG qui est un marqueur de ces tumeurs (voir page 174 hCG). Cette élévation œstrogénique peut rester asymptomatique ou provoquer une féminisation.



Éthanol

voir Alcoolémie

Examen cytobactériologique urinaire (ECBU)

L'examen cytologique et bactériologique des urines fournit des renseignements précieux pour le diagnostic des maladies de l'arbre urinaire. et singulièrement des infections urinaires.

Précautions de prélèvement

Le prélèvement se fait le matin, car les urines sont concentrées (la dilution diminue artificiellement le compte des germes) et les colonies bactériennes ont eu le temps de se développer pendant la nuit (examen plus sensible),

- Chez l'homme et le garçon : les urines du second jet sont recueillies de façon stérile, après nettoyage du méat urinaire.
- Chez la femme ou la fillette, le prélèvement est précédé d'une toilette périnéale soigneuse faite d'avant en arrière pour éviter les contaminations fécales avec plusieurs compresses humectées de sérum physiologique (trois compresses utilisées pour un seul passage et jetées l'une après l'autre). Les grandes lèvres étant maintenues écartées, le prélèvement est recueilli dans un flacon stérile, de préférence au milieu du jet des urines, au cours d'une miction normale, sans sondage. L'examen doit être pratiqué en dehors des périodes menstruelles.
- Chez le nourrisson : après un nettoyage de la région périnéale et désinfection locale, un collecteur est placé au moyen d'un adhésif.
- Chez le malade sondé, l'urine est prélevée dans la sonde, à la seringue de 5 mL.

L'utilisation d'antiseptique est déconseillée, car entraîné dans les urines, un antiseptique diminue le nombre de germes.
Transport au laboratoire dans les 20 minutes qui suivent ou conservation au réfrigérateur (à + 4 °C) dans la glace jusqu'au transport.

Examen cytologique ou culot de centrifugation

La centrifugation des urines à faible vitesse au laboratoire permet d'obtenir un « culot » riche en cellules qui peut être examiné au microscope sur lame après coloration

Le culot de centrifugation normal ne contient que de rares cellules vésicales, des cristaux dont le type varie avec le pH. Il n'y a pas de bactéries ni de cylindres granuleux. On observe moins de 5 globules rouges et moins de 10 globules blancs par µL d'urine.

• *La présence de globules rouges* en quantité supérieure à 5/µL ou 5 000/mL traduit une hématurie (due à une néphropathie glomérulaire, une lithiase, une tumeur, etc.).
• *La présence de globules blancs* en quantité supérieure à 10/µL ou 10 000/mL témoigne d'une leucocyturie (globules blancs non altérés) ou d'une pyurie (globules blancs altérés). La pyurie est constante ou presque dans les infections urinaires.
• *Des cylindres* « hyalins » sont sans signification pathologique, des cylindres incrustés d'hématies traduisent une lésion glomérulaire (très souvent une glomérulonéphrite proliférative), des cylindres leucocytaires sont en faveur d'une inflammation rénale.

Des automates permettent aujourd'hui une étude rapide et sûre des sédiments urinaires. Ils détectent les hématies, les leucocytes isolés ou en amas, les cellules épithéliales pavimenteuses ou non, les cristaux d'oxalate de phosphate ou d'acide urique, les cylindres hyalins (HYA) et pathologiques (PAT), le sperme, le mucus, les bactéries.

Examen bactériologique : recherche d'une infection urinaire

Une infection urinaire est une infection de la colonne d'urines. Elle peut être « haute » occupant le bassinet (pyélo) et le rein (néphrite) ou « basse » localisée à la vessie. Les infections hautes sont fébriles. Les infections basses ne le sont pas.

Bandelettes urinaires (leucocytes-nitrites)

Les bandelettes urinaires permettent de détecter en moins de deux minutes l'activité leucocyte-estérase traduisant la présence de leucocytes et la production de nitrites traduisant la présence de bactéries.
La valeur prédictive négative (VPN) des bandelettes est excellente (> 98 %), suffisante pour affirmer l'absence d'infection urinaire lorsque le test est négatif (leucocytes négatifs ou les deux plages négatives). Leur valeur prédictive positive (VPP) est en revanche médiocre.
Leur usage est systématique à chaque consultation de surveillance de la grossesse afin de dépister une pyurie asymptomatique très fréquente.

Une bandelette négative permet de dire que l'infection urinaire est très peu probable. En revanche une bandelette positive ne suffit pas à affirmer l'infection urinaire. Une uroculture est nécessaire.
Le test des nitrites est pris en défaut lorsque le pH urinaire est très acide, lorsque la densité des germes est faible. Il ne détecte pas les germes non producteurs de nitrites : streptocoques, staphylocoques, *Pseudomonas aeruginosa*. Son intérêt est moindre que le test à la leucocyte-estérase.

Uroculture

Depuis Kass, l'uroculture permet de détecter une infection urinaire en dénombrant les unités formant colonies (UFC) par mL d'urine. Les travaux de Kass, fondés sur des prélèvements urinaires du milieu du jet chez de jeunes femmes ont près de cinquante ans mais ils font toujours autorité faute d'études nouvelles.

Pour Kass :
• une bactériurie > 10^5 UFC/mL traduit l'infection des urines ;
• une bactériurie < 10^3 UFC/mL exclut l'infection urinaire ;
• une bactériurie comprise entre 10^3 et 10^5 UFC/mL requiert un ECBU de contrôle car elle peut traduire une infection dans certaines circonstances.

Les germes le plus souvent retrouvés à l'uroculture sont *Escherichia coli* responsable d'au moins 80 % des infections communautaires et de la moitié des infections nosocomiales, et *Proteus mirabilis.* Viennent ensuite *Staphylococcus saprophyticus, Streptococcus D* puis les entérobactéries (*Klebsiella pneumoniae, Serratia marcescens, Pseudomonas spp, Enterobacter spp*).
Leur identification est suivie d'un antibiogramme portant sur les antibiotiques diffusant dans l'urine.

Remarque

Les infections urinaires sont en règle monomicrobiennes. Sauf dans des cas particuliers comme les infections sur sonde, l'isolement de plusieurs bactéries est le signe d'une contamination de l'échantillon.

Examen parasitologique des selles

Un examen parasitologique des selles est utile en cas de diarrhée récente de plus de 2 semaines, de douleurs abdominales inexpliquées, d'hyperéosinophilie (éosinophiles > 500/µL). Il est de règle lorsqu'un voyageur de retour d'une zone d'endémie tropicale se plaint de troubles digestifs.
L'examen comporte un examen microscopique direct à l'état frais et après coloration par le lugol ou le méthionate iode formol, puis un enrichissement par diverses techniques afin de concentrer œufs et parasites. Le biologiste choisit éventuellement des méthodes complémentaires en fonction des demandes du clinicien.

Précautions de prélèvement

Avant l'examen, arrêter charbon, huile de paraffine, antibiotiques par voie orale. Un régime sans résidu est souhaitable.
L'idéal est d'obtenir une exonération au laboratoire, surtout si les selles sont séro-sanglantes ou si l'on recherche des protozoaires (amibiase). Sinon prélever les selles dans un récipient à large ouverture, en verre ou en plastique éventuellement formolé (sodium, acétate, formol) et les apporter au laboratoire en moins d'une heure car certains parasites sont fragiles. Préciser au laboratoire l'origine géographique du patient, l'existence ou non d'une éosinophilie, et le diagnostic évoqué.

Clinique

De très nombreux parasites peuvent être mis en évidence : protozoaires (amibes, flagellés), helminthes sous forme de vers ronds (ascaris, ankylostome, anguillule, trichocéphale, oxyure) ou de vers plats (douve, bilharzie, ténia).

Protozoaires

Parmi les amibes, la seule pathogène est *Entamoeba histolytica*. Les *Entamoeba nana, coli, hartmani* ne sont pas pathogènes. *Entamoeba histolytica* a deux formes. La forme pathogène, *Entamoeba hystolitica histolitica* retrouvée dans les selles dysentériques, est responsable des abcès de la paroi colique et métatstatiques. La forme végétative, *Entamoeba hystolitica minuta*, est retrouvée dans les selles non dysentériques. Elle n'est pas pathogène mais susceptible de se transformer en *histolitica* de sorte qu'il est habituel de traiter les infestations à *minuta*.
Chez un patient infecté par le VIH dont les CD4 sont < 200/µL, une recherche de cryptosporidies et de microsporidies s'impose en cas de diarrhée profuse claire aqueuse avec altération de l'état général.

Helminthes

Parmi les flagellés, seule *Giardia intestinalis* (lambliase) est pathogène.

Nématodes

Les ascaris (*Ascaris lumbricoides*) sont faciles à identifier : gros vers de grande taille (20 à 25 cm pour les femelles, 15 à 17 cm pour les mâles).
Les œufs d'ascaris sont recherchés par examen direct après concentration. Le diagnostic est facile, car la ponte est abondante et les œufs caractéristiques, ovales et brunâtres avec ou sans leur enveloppe rugueuse. L'examen peut être négatif s'il est

pratiqué trop tôt (la ponte ne débute que 8 semaines après la contamination) ou s'il n'existe que des ascaris mâles dans l'intestin.

Les ankylostomes (*Ankylostoma duodenale* ou *Necator americanus*) sont responsables d'anémies ferriprives. Les œufs ovales contenant une larve sont recherchés après enrichissement. Des vers adultes sont parfois retrouvés dans les selles. Une éosinophilie modérée est fréquente.

Les larves d'anguillules (*Strongyloides stercoralis*) nécessitent pour être mises en évidence des techniques d'enrichissement particulières (méthode de Baermann). En cas d'hyperéosinophilie, il est habituel de demander une recherche de larves d'anguillules par cette méthode. Les œufs, ovalaires, à bouts arrondis, ne sont présents qu'en cas de diarrhée profuse.

Les œufs de trichocéphale sont fréquents dans les selles, en ovale allongé avec des poignées aux extrémités comme « un plateau à thé ». Cette découverte n'implique aucun traitement.

Platheliminthes

Les anneaux de ténia (*Taenia solium* blancs rectangulaires aplatis) se détachent un à un et forcent le sphincter anal en dehors des selles. Les œufs sont décelés par le *Scotch-test* qui les décolle de la marge anale.

Les œufs de bilharzie (*Schistosoma mansoni* et *intercalatum*) peuvent être retrouvés dans les selles, mais la biopsie rectale est la technique la plus rentable.

Remarque

En cas de prurit anal, il est préférable de recourir à un *Scotch-test* sur la marge de l'anus pour rechercher des œufs d'oxyures (*Enterobius vermicularis*).



Facteurs antinucléaires
voir Anticorps antinucléaires

Facteur rhumatoïde

Les facteurs rhumatoïdes (FR) sont des autoanticorps dirigés contre les immunoglobulines de classe IgG. Les FR appartiennent à différentes classes d'immunoglobulines. Le FR recherché en clinique est une IgM.

Méthode de dosage

Le FR de classe IgM a la propriété d'agglutiner des particules ou des cellules recouvertes d'IgG, il est « agglutinant ». Il peut reconnaître aussi bien des IgG animales qu'humaines.
C'est pourquoi il a d'abord été mis en évidence par des tests d'agglutination dans lesquels un support (hématies de mouton pour la réaction de Waaler-Rose [WR], billes de latex pour le latex) était saturé d'IgG (de lapin pour le WR, humaines pour le latex), avant d'être mis en présence du sérum à étudier. Le résultat était rendu en titre d'anticorps.
Aujourd'hui le facteur rhumatoïde est dosé par immunonéphélémétrie ou turbidimétrie, deux techniques adaptables aux automates. Une technique Elisa est moins utilisée. Le résultat des techniques récentes est exprimé en UI.

Valeurs usuelles

Réaction de Waaler Rose : valeur seuil = 1/64.
Latex : valeur seuil : 1/80.
Elisa : valeur seuil = 20 UI/mL.
Immunonéphélémétrie :

- 40 UI/mL pour le test au latex ;
- 30 UI/L pour la réaction de Waaler-Rose.

La prévalence du FR dans la population générale augmente avec l'âge : moins de 2 % avant 30 ans, 24 % après 70 ans.

Clinique : polyarthrite rhumatoïde

Le FR a été découvert dans la polyarthrite rhumatoïde (Waaler, 1940), d'où son nom.

La présence de facteurs rhumatoïdes est prise en compte ainsi que leur taux (faiblement ou fortement positif), dans les nouveaux critères de diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde établis par l'ACR (*American College of Rhumatology*) et l'EULAR (*European League Against Rheumatism*).
Toutefois la présence du FR dans le sérum n'est ni nécessaire ni suffisante pour porter le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde car sa sensibilité et sa spécificité sont assez faibles, de l'ordre de 75 %.

Dans la polyarthrite rhumatoïde, le FR n'apparaît généralement pas avant un an d'évolution. Sa présence dès le début de la maladie est de mauvais pronostics. Une fois positive, la réaction de Waaler-Rose ne se négative qu'en cas de rémission franche ; il est donc inutile de refaire l'examen à intervalles réguliers.
Dans quelques cas (10 à 15 %), du facteur rhumatoïde est trouvé dans le liquide synovial alors qu'il n'y en a pas dans le sérum.
Il n'y a pas de relation entre le titre de l'anticorps et la sévérité de la maladie.

Remarque

Les facteurs rhumatoïdes n'ont de rhumatoïde que leur nom. Ils ne sont pas du tout spécifiques de la PR. Un FR > 30 UI/mL en néphélémétrie ou > 1/64 en agglutination se rencontre dans les connectivites (lupus, Gougerot-Sjögren, syndrome de Sharp, sclérodermie systémique), certaines maladies infectieuses (mononucléose, grippe, endocardite bactérienne, hépatite C) ou parasitaires (leishmanioses), dans les syndromes lymphoprolifératifs (LLC, lymphomes B, maladie de Waldenström) et les cryoglobulinémies mixtes de type II.



Farr (test de)

voir Anticorps antinucléaires

Facteur Willebrand

Le facteur Willebrand (VWF) est synthétisé par les cellules endothéliales et les mégacaryocytes. C'est une glycoprotéine de poids moléculaire variable formée de multimères. Il joue un rôle dans l'hémostase primaire (adhésion plaquettaire au sous-endothélium) et se lie, dans le plasma, au facteur VIII qu'il protège de la protéolyse.

Précautions de prélèvement

Voir précautions pour tout test de l'hémostase à « Taux de prothrombine », page 339.

Clinique : maladie de Willebrand

La maladie de Willebrand est due à un défaut génétique de la concentration, la structure ou la fonction du facteur Willebrand.
Elle se traduit par des hémorragies de gravité variable, apparaissant d'autant plus tôt dans la vie que le déficit est profond. Le mode de transmission est autosomique, le plus souvent dominant.
Son diagnostic repose sur l'allongement du temps de saignement associé à un allongement du TCA, sur la diminution de l'agrégation plaquettaire en présence de ristocétine (abaissement de l'activité cofacteur de la ristocétine), sur la diminution du VWF antigène et/ou fonctionnel.
Il existe trois types de déficit en VWF : quantitatif, partiel (type 1), quantitatif total (type 3), et qualitatif (type 2) reconnus par des tests spécifiques pratiqués dans des laboratoires spécialisés tels que l'analyse des multimères du facteur Willebrand, l'analyse de la liaison du facteur VIII au facteur Willebrand, ou l'activité de liaison au collagène.

Remarque

Noter que le facteur Willebrand augmente au cours de la grossesse, des syndromes inflammatoires et des traitements œstroprogestatifs.

Fer sérique

Quand les globules rouges sont détruits, les cellules réticulo-endothéliales libèrent le fer de l'hémoglobine et le transmettent à une protéine, la transferrine (ou sidérophiline) qui se charge de le transporter vers les réserves (20 %) ou vers la moelle osseuse (80 %).

La sidérémie correspond au fer lié à la transferrine dans le plasma.

La transferrine n'est normalement saturée qu'au tiers de sa capacité. Le dosage, dans le même tube, du fer (par colorimétrie adaptée aux automates) et de la transferrine (par méthode immunologique) permet de calculer le coefficient de saturation de la transferrine (CST) (ou coefficient de saturation de la sidérophiline CSS). Un coefficient de saturation abaissé suggère une carence martiale, un coefficient élevé une surcharge martiale.

Précautions de prélèvement

Prélèvement sur tube sec. L'emploi d'aiguilles à usage unique en acier inoxydable rend inutiles les aiguilles en nickel jadis recommandées.

Prélever le matin, moment de la journée où la concentration du fer sérique est la plus élevée. Répéter les dosages car le fer sérique est soumis à des fluctuations d'un jour à l'autre. Éviter toute hémolyse.

Valeurs usuelles

Fer sérique

65 à 180 µg/dL ou 12 à 30 µmol/L.

Limites inférieures de la normale :

- 11 µmol/L chez la femme ;
- 12,5 µmol/L chez l'homme.

Chez le nouveau-né : 100 à 200 µg/dL ou 18 à 30 µmol/L, les valeurs de l'adulte n'étant atteinte qu'en 2 à 3 ans.

Facteurs de conversion :

- µg/100 mL × 0,179 = µmol/L ;
- µmol/L × 5,6 = µg/100 mL.

Transferrine

2 à 4 g/L chez l'enfant et l'adulte quel que soit le sexe.

Chez le nouveau-né : 1,3 à 2,7 g/L.

Capacité de fixation

Capacité totale de fixation de la transferrine (CTFT) = Capacité totale de saturation de la sidérophiline (CTSS) : 250 à 400 µg/dL ou 50 à 70 µmol/L.

Saturation

CST (ou CSS) : 0,30, soit :

- 0,20 à 0,40 chez l'homme ;
- 0,15 à 0,35 chez la femme.

Clinique

Hypersidérémies

Hémochromatoses

Dans les hémochromatoses primitives, le fer sérique est très élevé (plus de 40 µmol/L) et le CSS est supérieur à 50 %. L'hémochromatose primitive HFE1, forme la plus fréquemment rencontrée en France, est liée au portage homozygote d'une mutation du gène HFE, situé sur le chromosome 6, gène qui code pour une protéine (HFE) impliquée dans l'absorption intestinale du fer. Sa mutation provoque une augmentation inappropriée de celle-ci, d'où une surcharge martiale dans le foie, le cœur, le pancréas, l'hypophyse et les articulations.

La maladie se révèle vers 30 ans chez l'homme, à la ménopause chez la femme. À un stade avancé, elle est reconnue devant une hyperpigmentation cutanée, un gros foie (« cirrhose bronzée »), un diabète sucré et un hypogonadisme hypophysaire. Non traitée, elle évolue vers la cirrhose avec son risque d'hépatocarcinome.

La ferritine est très augmentée au-delà de 400 µg/L chez l'homme (N = 30 à 280 µg/L) et de 200 µg/L chez la femme (N = 20 à 120 µg/L). Le degré d'imprégnation hépatique par le fer est estimé par IRM.

La recherche d'une mutation homozygote sur le gène hFE, maintenant réalisée en pratique courante, affirme l'hémochromatose sans aucun autre examen complémentaire. La mutation la plus fréquente (85 % des cas) est la mutation C282Y. Les mutations h63D ou S65C sont moins fréquentes.

Les sujets hétérozygotes composites, ayant un allèle C282Y et un allèle h63D ou S65C, développent généralement une surcharge en fer plus modérée.

Hépatites

Au cours des *hépatopathies chroniques* et, singulièrement, des cirrhoses alcooliques, il est fréquent d'observer une surcharge en fer du foie mais les autres organes ne sont pas infiltrés. Le fer sérique est modérément élevé. Le coefficient de saturation est normal (0,30).

Au cours des *hépatites aiguës*, une cytolyse importante (transaminases supérieures à 5 fois la normale), en libérant les réserves en fer du foie, provoque une hypersidérémie surtout lorsque s'y associe un alcoolisme.

Anémies

Dans les dysérythropoïèses, le défaut d'utilisation du fer dans la moelle osseuse entraîne son accumulation dans le sang.

Thalassémies

L'hypersidérémie est constante dans la β-thalassémie majeure homozygote, révélée des les premiers mois de la vie par une anémie avec hépatosplenomégalie, une hémoglobine F très augmentée à l'électrophorèse de l'hémoglobine alors que l'hémoglobine A est absente. L'hémochromatose est un risque évolutif majeur que tente de prévenir le traitement.

Anémies sidéroblastiques

Ces anémies sont dues à une perturbation au sein de l'érythroblaste du cycle du fer qui s'accumule dans les mitochondries. Le fer sérique, insuffisamment utilisé, est élevé. Le coefficient de saturation est élevé ou très élevé. Le myélogramme montre

la présence de 10 à 15 % de sidéroblastes en couronne, qui traduit l'accumulation de ferritine dans les mitochondries.
Il est d'exceptionnelles anémies sidéroblastiques constitutionnelles de transmission récessive liée au sexe. Certaines anémies sidéroblastiques sont secondaires à un traitement antituberculeux, un saturnisme. La plupart sont des anémies sidéroblastiques idiopathiques (ASIA) se voyant chez les sujets âgés des deux sexes. L'anémie est macrocytaire avec parfois leucopénie ou thrombopénie. Il y a plus de 10 % de sidéroblastes dans la moelle. Le risque essentiel est l'hémochromatose secondaire qui se développe spontanément et qui est aggravée par les transfusions.

Hyposidérémies

L'hyposidérémie, définie par une concentration du fer sérique inférieure à 10 µmol/L (souvent 3 à 4), a deux causes : les carences martiales et les états inflammatoires.

Carences martiales

Les carences en fer sont responsables d'anémies hypochromes (TCMH < 27 pg), microcytaires (VGM < 80 fL), arégénératives ou peu régénératives (réticulocytes < 150 G/L).
Le fer sérique est très bas (< 4 µmol/L) avec une CTF augmentée. Le coefficient de saturation (CSS) est donc bas ou effondré < 0,10.
Ces carences sont dues dans plus de 90 % des cas à des hémorragies distillantes occultes ou méconnues (gynécologiques chez la femme, digestives chez l'homme et la femme ménopausée) que toute anémie hypochrome microcytaire doit faire rechercher.
Les carences d'apport, d'absorption (gastrectomies larges), les carences relatives par augmentation des besoins (grossesses répétées, allaitement, prématurité) sont bien plus rares.

Anémies inflammatoires

L'inflammation (rhumatismes inflammatoires, cancers, connectivites, lymphomes, maladies infectieuses chroniques, etc.) s'accompagne d'un détournement du fer par les macrophages de la moelle, de la rate et du foie de sorte que le fer ne va plus à l'érythropoïèse. Il en résulte une anémie modérée, normocytaire, arégénérative, normochrome (du moins au début) et un fer sérique abaissé. La capacité totale de fixation est diminuée de sorte que le coefficient de saturation reste normal permettant de faire la différence avec une carence martiale. Le diagnostic est confirmé par l'existence de signes biologiques de l'inflammation (voir p. 206).

Réparations d'anémies

Les anémies régénératives, hémolytiques ou post-hémorragiques, sont souvent responsables d'hyposidérémies transitoires qui traduisent une hyperactivité médullaire réactionnelle, surconsommatrice de fer, suivant l'hémolyse ou l'hémorragie. Un mécanisme analogue explique les sidéropénies de certaines polyglobulies.

Ferritine

La ferritine est la protéine de stockage du fer à l'intérieur des cellules. Elle abonde dans le foie et les macrophages. Elle n'est présente qu'à une faible concentration dans le plasma mais il existe une corrélation entre l'importance des réserves martiales et la concentration de la ferritine sanguine. Son dosage permet donc d'évaluer la quantité de fer stocké dans l'organisme.

Précautions de prélèvement

Prélèvement à jeun (les lipides sériques perturbent le dosage). Inutile d'interrompre un éventuel traitement martial préalable.
Éviter toute hémolyse.

Valeurs usuelles

Les valeurs usuelles s'inscrivent dans des limites larges variables avec les techniques.

- Chez la femme en période d'activité génitale : 20 à 120 µg/L.
- Chez l'homme et chez la femme après la ménopause : 30 à 280 µg/L.
- Chez l'enfant : d'importantes variations interindividuelles rendent délicate l'interprétation de ce dosage avant 10 ans.

Clinique

Hypoferritinémies

Un abaissement de la ferritine au-dessous de 10 µg/L est signe de carence martiale précédant parfois l'hyposidérémie et la microcytose.
Devant une anémie hypochrome, le dosage de la ferritine permet de distinguer les anémies hypochromes par carence martiale (ferritine basse) des anémies inflammatoires (ferritine > 800 µg/L).
Le dosage de la ferritine permet de régler le traitement d'une anémie hypochrome par carence martiale qui doit être poursuivi jusqu'à la normalisation de la ferritine.

Hyperferritinémies

Hyperferritinémies avec coefficient de saturation élevé : hémochromatose

Une élévation de la ferritine associée à une élévation du coefficient de saturation de la transferrine (CST) au-delà de 50 % (normale : 30 %) fait rechercher une hémochromatose. La présence de la mutation C282Y du gène HFE à l'état homozygote affirme le diagnostic d'hémochromatose « classique » de type HFE1. Lorsque le coefficient de saturation (CST ou CSS) est inférieur à 45 %, le diagnostic d'hémochromatose génétique peut être exclu et la recherche de mutation est inutile.

Hyperferritinémies avec coefficient de saturation normal ou peu élevé

L'hyperferritinémie avec CST normal a trois causes principales : la cytolyse, l'inflammation et la consommation excessive d'alcool.

Alcoolisme

L'alcoolisme provoque d'importantes élévations de la ferritine sérique, en l'absence de cytolyse ou de surcharge en fer, par induction de sa synthèse. *La ferritine qui peut*

dépasser 1 000 µg/L et s'associe dans la moitié des cas à une augmentation du fer sérique diminue lentement (plusieurs semaines) avec le sevrage.

Inflammation

La ferritine est une protéine de l'inflammation qui augmente avec elle. Au cours de l'inflammation, une hyperferritinémie supérieure a 800 µg/L est habituelle, associée a une diminution du fer sérique avec CST normal. L'élévation des autres protéines de l'inflammation (voir p. 206). L'élévation est très importante au cours de la maladie de Still (> 10 000 µg/L) et le dosage de la ferritine a été proposé comme critère de l'évolutivité de la maladie.

Hépatites et cytolyses

Les hépatocytes étant particulièrement riches en ferritine, celle-ci est libérée dans le sérum en grande quantité en cas de cytolyse hépatique, quelle qu'en soit la cause. Le dosage des transaminases permet de la reconnaître aussi bien au cours d'une hépatite aiguë que d'une poussée d'hépatite chronique.
La ferritine est présente dans le cœur, les reins, les muscles et toute myolyse cardiaque ou musculaire l'augmente.

Surcharges hépatiques en fer non hémochromatosiques

En l'absence des causes précédentes, sont recherchées les surcharges hépatiques en fer (facilement confirmées en IRM) non hémochromatosiques.
L'hépatosidérose dysmétabolique est la plus fréquente de ces surcharges. La ferritinémie très élevée (jusqu'à 1 000 µg/L) s'associe à un « syndrome métabolique » : surcharge pondérale, hypertriglycéridémie, intolérance aux glucides. Le plus souvent, les transaminases sont normales et la γ-GT modérément élevée. La concentration hépatique en fer, évaluée en IRM, est modérément augmentée.
Exceptionnellement il s'agit d'une *mutation de la ferroportine* ou hémochromatose de type IV. Cette affection autosomale dominante associe une hémochromatose et un syndrome cérébelleux. La ferritinémie est très élevée, supérieure à 1 000 µg/L. Le diagnostic génétique est réalisé dans quelques laboratoires spécialisés.

Syndrome hyperferritinémie – cataracte héréditaire

Cette maladie, transmise sur le mode autosomique dominant, associe une cataracte nucléaire congénitale et une hyperferritinémie. Elle est due à une mutation dans le gène de la sous-unité L ferritine. Le diagnostic est évoqué devant toute cataracte familiale précoce

Fibrinogène

Cette protéine synthétisée par le foie, se transforme en fibrine sous l'influence de la thrombine pour former le caillot. Le fibrinogène s'élève dans toutes les inflammations. Il est consommé en cas de fibrinolyse réactionnelle

Précautions de prélèvement

Précautions habituelles à tout prélevement pour dosage d'un facteur de l'hémostase (voir page 339 Taux de prothrombine).

Valeurs usuelles

2 à 4 g/L.

Clinique

Hyperfibrinémies (fibrinogène > 5 g/L)

L'augmentation du fibrinogène au-delà de 5 g/L (pouvant atteindre 10-12 g/L) s'observe dans toutes les situations où la vitesse de sédimentation (VS) est accrue puisqu'elle est une des causes principales de cette augmentation : rhumatismes inflammatoires, connectivites, cancers.
Elle n'implique pas un risque accru de thrombose.

Hypofibrinémies (fibrinogène < 1,5 g/L)

La baisse du fibrinogène au-dessous de 1,50 g/L témoigne :

- d'une insuffisance hépatocellulaire ;
- d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ;
- d'une fibrinogénolyse.

Insuffisance hépatocellulaire

L'insuffisance hépatocellulaire complique les hépatites virales toxiques ou médicamenteuses et les cirrhoses. Traduite par des angiomes stellaires, un érythème palmaire ponctué, un hippocratisme digital, des ongles blancs, la perte des poils, une gynécomastie chez l'homme, une aménorrhée chez la femme, elle est reconnue sur la baisse de la concentration de l'albumine plasmatique et l'allongement du temps de Quick.

CIVD

La coagulation intravasculaire disséminée est due une activation subite de l'hémostase provoquant un envahissement massif de la microcirculation par des microthromboses. Il se produit alors une fibrinolyse réactionnelle destinée à contrôler l'hypercoagulation.
La consommation des facteurs de la coagulation entraîne un risque d'hémorragies.
Au début, au stade de CIVD compensée, seule la présence de produits de dégradation de la fibrine et de complexes solubles témoigne du processus. Il n'y a pas d'hémorragies. Un tiers de ces CIVD compensées s'observent en milieu obstétrical.

La CIVD décompensée se traduit par des hémorragies diffuses, des ecchymoses en carte de géographie, souvent des nécroses ischémiques des membres et une oligoanurie.
En obstétrique, elle est fréquente après hématome rétroplacentaire, embolie amniotique, mort fœtale *in utero*. Les septicémies à BGN, les méningococcies, les leucémies aiguës promyélocytaires (LAM3), les cancers de la prostate et du pancréas sont également des causes fréquentes de CIVD ainsi que les interventions chirurgicales importantes, les brûlures étendues, les crushs.
Le fibrinogène est très abaissé, inférieur à 1 g/L (indosable parfois), ce que confirme l'allongement du temps de thrombine. Des complexes solubles se forment entre les monomères de fibrine et les produits de dégradation de la fibrine. Les D-Dimères sont élevés au-delà de 500 µg/L (voir page 143).
Au cours des CIVD sont consommés des plaquettes, dont le nombre tombe au-dessous de 100 000/µl, les facteurs V (toujours consommé) et VIII et, à un moindre degré, le facteur II, ce qui entraîne un allongement du temps de Quick. Le facteur VII + X est conservé.

Fibrinogénolyse

La fibrinogénolyse primitive, beaucoup plus rare, se produit au décours de certaines interventions sur la prostate, l'utérus, la veine porte (anastomoses portocaves), et dans certains cancers de la prostate.
Elle se traduit par des hémorragies importantes et diffuses.
La fibrinolyse entraîne, outre une fibrinopénie très marquée, un temps de lyse des euglobulines très raccourci (< 1 heure) (voir p. 345). Les plaquettes sont normales ; la diminution des facteurs V et VIII reste modérée. Les facteurs II et VII + X sont normaux. Il n'y a pas de complexes solubles et la concentration de D-dimères est normale.

Afibrinogénémie

L'afibrinogénémie est une maladie congéniale exceptionnelle, de transmission autosomique récessive. Le diagnostic est évoqué dès la naissance devant des hématomes sous-cutanés. Le risque majeur est celui d'hémorragies intracrâniennes.

Filarioses

Les filarioses sont encore très répandues en Afrique tropicale, en Asie, en Amérique du sud (filaire de Bancroft et Brugia Malayi), en Afrique de l'Ouest (Loa Loa), en Afrique centrale et en Amérique latine (onchocercose). Elles provoquent des lymphangites fébriles et des éléphantiasis (Bancroft), un œdème de Calabar (loase), une cécité des rivières (onchocercose).
Leur diagnostic repose sur la clinique et sur la recherche des embryons que sont les microfilaires dans le sang, la nuit (Bancroft), le jour (loase), ou dans le derme par biopsie exsangue (onchocercose).

Filarioses lymphatiques

Les filarioses lymphatiques, dont la plus fréquente est due à *Wuchereria bancrofti* ou filaire de Bancroft, sont transmises par les moustiques dans la zone intertropicale. Elles se traduisent par une lymphangite aiguë centrifuge (du ganglion vers la périphérie), par un asthme avec éosinophilie. Ultérieurement, l'obstruction des canaux lymphatiques par les vers adultes peut provoquer des éléphantiasis des membres inférieurs, des seins ou des organes génitaux. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de microfilaires sanguicoles dans le sang prélevé entre 22 h et 2 h du matin. La recherche se fait par goutte épaisse ou frottis mince après coloration MGG et, si elle est négative, sur un échantillon sanguin après concentration. Des filaires adultes sont retrouvées dans le culot de centrifugation urinaire en cas de chylurie.
Des anticorps peuvent être recherchés par analyse immuno-électrophorétique ou en Elisa. (il existe une réaction spécifique pour *W. bancrofti*). Ce diagnostic sérologique – peu sensible – est utile lorsque la recherche de microfilaires se solde par un échec.

Loase

Transmise par un taon, la filariose à Loa loa est due à une filaire dermique donnant naissance à des microfilaires sanguicoles. Elle se traduit par un prurit généralisé, un œdème de Calabar prurigineux fugace et migrateur des paupières ou des membres supérieurs. Les microfilaires sont recherchées dans le sang entre 11 h et 13 h de la même façon que pour les filarioses lymphatiques. Il est parfois possible d'extraire à la pince une filaire visible sous la peau.

Onchocercose

L'onchocercose due à *Onchocercus volvulus*, une filaire libérant des microfilaires à tropisme oculaire, est transmise en Afrique occidentale et centrale par des moucherons noirs, les stimulies. Elle se traduit par des nodules onchocerquiens disséminés sur tout le corps. Le risque majeur est la cécité due à l'accumulation des microfilaires dans les yeux. Les microfilaires sont recherchées par prélèvement dermique exsangue après scarification de la région deltoïdienne, les macrofilaires par ponction d'un nodule onchocerquien.

Dracunculose

Due à *Dracunculus medinensis* ou ver de Guinée, cette filariose se transmet par ingestion. Elle se traduit par une phlyctène cutanée puis par une ulcération (de la cheville en général) souvent surinfectée. Le diagnostic est clinicoradiologique. Un sérodiagnostic spécifique en Elisa a été récemment développé.

Folates

Les folates sont des vitamines indispensables à l'hématopoïèse. Apportés par l'alimentation (légumes verts surtout), les folates sont absorbés tout au long de l'intestin grêle puis stockés dans le foie avant d'être libérés dans le sang en fonction des besoins.
Toute carence, défaut d'absorption ou non utilisation des folates, entraîne une diminution de la synthèse de l'ADN des globules rouges, une anémie macrocytaire mégaloblastique.

Précautions de prélèvement

Les globules rouges contenant trente fois plus de folates que le plasma, éviter toute hémolyse qui fausserait le dosage des folates sériques.

Valeurs usuelles

Folates

- Sériques : 5 à 15 µg/L (11 à 34 nmol/L).
- Érythrocytaires : 200 à 300 µg/L (450 à 700 nmol/L).

Facteurs de conversion :

- µg/L × 2,27 = nmol/L ;
- nmo/L × 0,441 = µg/L.

Vitamine B12 (toujours dosée en même temps)

150 à 400 ng/L (110 à 300 pmol/L).

Facteurs de conversion :

- ng/L × 0,74 = pmol/L ;
- pmol/L × 1,35 = ng/L.

Clinique

La carence en folates provoque une anémie normochrome, macrocytaire, arégénérative mégaloblastique, une leuconeutropénie avec granulocytes de grande taille, hypersegmentés et une thrombopénie.
Elle peut être due à :

- une carence d'apport, fréquente chez les sujets âgés, les alcooliques ;
- une malabsorption (maladie cœliaque, maladie de Whipple, etc.) ;
- une surconsommation (grossesses répétées, cancers).

En pratique, la carence spontanée en folates est surtout fréquente au cours de l'alcoolisme chronique, et après des grossesses rapprochées.

La déficience en folates au moment de la conception augmente le risque de malformation congénitale du tube neural. Une supplémentation en acide folique est impérative chez les femmes ayant des antécédents de grossesses rapprochées ou ayant abouti à une malformation et chez celles qui suivent un traitement provoquant des déficits en folates.

Les traitements des leucémies et des tumeurs solides par le méthotrexate à fortes doses, des pneumocystoses par le cotrimoxazole, des toxoplasmoses par l'association pyriméthamine-adiazine provoquent des déficits en folates. Aussi de l'acide folinique est-il associé systématiquement au traitement dans toutes ces situations.
Le rein artificiel dialyse les folates de sorte que tous les malades hémodialysés sont carencés.

Folliculostimuline (FSH) et hormone lutéinisante (LH)

Ces deux hormones hypophysaires à effet sexuel ou gonadotrophines comprennent la FSH (*Follicle Stimulating Hormone*) ou follitropine, et la LH (*Luteinizing Hormone*) ou lutropine qui agissent conjointement pour provoquer la stimulation des gonades.
La FSH, la LH (et la gonadotrophine chorionique qui a une activité de type LH) sont formées de deux sous-unités α et β reliées par des liaisons non covalentes. La sous-unité α est la même pour la FSH, la LH, la gonadotrophine chorionique et la TSH, et dépend du même gène. La sous-unité β est différente pour chaque hormone.
La sécrétion de FSH et de LH, très faible durant l'enfance, augmente à la puberté. Relativement constante chez l'homme, elle varie au cours du cycle menstruel chez la femme.
Chez la femme, la FSH assure la maturation folliculaire (comme son nom l'indique) et provoque la sécrétion des œstrogènes par les cellules de la granulosa.
La LH déclenche l'ovulation au moment de son pic sécrétoire et maintient la sécrétion d'œstradiol et de progestérone par le corps jaune durant la phase lutéale.
Chez l'homme, la FSH contrôle la spermatogenèse en agissant sur les tubes séminifères avec peu d'effets sur l'hormonogenèse. La LH stimule la synthèse et la sécrétion de testostérone par les cellules de Leydig du testicule.

Précautions de prélèvement

Prélèvement sur tube sec de préférence.
En raison de la pulsatilité de la sécrétion de LH, il est souhaitable d'effectuer trois prélèvements à un quart d'heure d'intervalle. et de « pooler » les résultats. La variation pulsatile de la FSH est moins importante.
Il est préférable d'effectuer le prélèvement en début de la phase folliculaire entre le 3e et le 5e jour du cycle.
Arrêter tout traitement hormonal une semaine auparavant.

Valeurs usuelles

Les valeurs sont exprimées en unités biologiques. Elles sont variables selon la technique utilisée. À titre indicatif :

- chez la femme :
  - phase folliculaire :
    - . FSH = 2 à 10 UI/L,
    - . LH = 0,5 à 5 UI/L ;
  - ovulation :
    - . FSH × 2 : 5 à 20 UI/L,
    - . LH × 6 : 10 à 30 UI/L ;
  - ménopause (perte du rétrocontrôle négatif exercé par les œstrogènes) :
    - . FSH > 20 UI/L,
    - . LH > 10 UI/L ;
- chez l'homme adulte, FSH et LH : 3 à 7 UI/L.

Clinique

Chez la femme

Le dosage de FSH plasmatique permet de différentier les insuffisances ovariennes d'origine basse (ou primitives) des insuffisances hypophysaires.
C'est l'examen clé du diagnostic des aménorrhées.

Insuffisance gonadotrope (FSH basse)

Des concentrations basses de FSH et LH traduisent une insuffisance hypophysaire ou hypothalamo-hypophysaire.

Les plus fréquentes sont *des atteintes hypothalamiques ou hypothalamo-hypophysaires fonctionnelles.* Elles se traduisent par des aménorrhées « psychogènes » survenant souvent après un traumatisme affectif. Certaines s'intègrent dans le cadre des troubles du comportement alimentaire (TCA) dont la forme la plus achevée est l'anorexie mentale. La pratique intensive du sport peut également en être la cause. S'en rapprochent les aménorrhées après prise de pilule ou corticothérapie prolongée. Les concentrations de gonadotrophines et d'estradiol sont faibles. Le test aux progestatifs qui permet d'évaluer le degré de persistance de l'activité ovarienne (voir page 128 Estradiol) est généralement négatif. Le test au clomifène mesure la profondeur de l'atteinte hypothalamique.

Les déficits gonadotropes hypophysaires organiques sont plus rares que les atteintes hypothalamiques fonctionnelles.
Le syndrome de Sheehan réalise, dans sa forme complète, une insuffisance hypophysaire globale par nécrose ischémique du lobe antérieur, secondaire à un accouchement hémorragique. Il se traduit par une absence de montée laiteuse et de retour de couches. L'ACTH est basse, associée à un cortisol plasmatique effondré, la TSH est basse, la prolactine effondrée. Des formes frustes sont plus souvent rencontrées qui se résument à une aménorrhée secondaire. L'hypophysite auto-immune réalise un tableau voisin et se caractérise par la positivité des autoanticorps anti-hypophyse ;
Les tumeurs de l'hypophyse et/ou de l'hypothalamus (10 % de l'ensemble des tumeurs intracrâniennes) entraînent une insuffisance hypophysaire par compression ou destruction des cellules hypophysaires et doivent être recherchées par IRM. Les tumeurs en cause sont des adénomes hypophysaires, des craniopharyngiomes (tumeur embryonnaire), parfois des infundibulo-hypophysites ou des sarcoïdoses.

Les hyperprolactinémies inhibent la sécrétion de gonatrophines, provoquant une aménorrhée secondaire. Le diagnostic d'adénome à prolactine (à rechercher systématiquement car il peut menacer la vision ou grossir brusquement à l'occasion d'une grossesse) est porté sur l'élévation de la prolactine dans le sang au-dessus de 150 ng/mL (voir p. 299) et sur l'absence de réponse à la stimulation par la TRH.
Les hyperprolactinémies non tumorales entraînent une aménorrhée-galactorrhée isolée. La prolactine est modérément élevée < 100 ng/mL. La selle turcique est normale. Elles sont souvent iatrogènes.
Les hypogonadismes hypogonadotropes congénitaux sont exceptionnels : syndrome de Laurence-Moon-Bild, de « de Morsier Kallmann » féminin.

Insuffisance ovarienne primitive (FSH élevée ou normale)

Des gonadotrophines élevées (avec FSH élevée > 15 UI/L, LH élevée ou normale) indiquent une insuffisance ovarienne d'origine basse.

Bien rarement, l'*insuffisance ovarienne est constitutionnelle,* liée à une dysgénésie gonadique dont la plus connue est le syndrome de Turner associant une aménorrhée primaire, une absence de caractères sexuels secondaires et des anomalies somatiques. Il est dû à une délétion du chromosome X se traduisant par un caryotype X0 (ou par un mosaïcisme dont la forme la plus commune est 45, X0/46, XX).

Le plus souvent, *l'insuffisance ovarienne est acquise* (l'aménorrhée est secondaire) : due à une castration chirurgicale, chimiothérapique ou radiothérapique ou à une ménopause précoce. La ménopause est dite précoce lorsqu'elle s'installe avant 40 ans. Elle est souvent familiale. L'aménorrhée s'accompagne de bouffées de chaleur et d'une hypo-œstrogénie clinique. Le test aux progestatifs est négatif.

Le diagnostic est affirmé par une concentration de FSH très élevée confirmée par 2 dosages à un mois d'intervalle.

Une concentration de FSH normale avec LH élevée (rapport LH/FSH > 2) évoque une *maladie des ovaires polykystiques* (Stein-Leventhal), au cours de laquelle l'ovulation est rare et la LH de base élevée sans pic ovulatoire. Il se révèle par une spanioménorrhée. L'anovulation est cause de stérilité. L'échographie montre deux gros ovaires microkystiques. Les androgènes plasmatiques sont augmentés, la Δ4-androstènedione plasmatique multipliée par 2 ou 3 avec élévation parallèle de la testostérone. La concentration plasmatique d'E2 est normale en phase folliculaire, mais ne varie pas au cours du cycle.

L'injection de GnRH (LH-RH) fait exploser les valeurs de LH tandis que la FSH répond peu, restant normale ou basse.

Chez l'homme

Hypogonadismes hypogonadotrophiques (FSH diminuée)

L'abaissement des gonadotrophines traduit le caractère hypogonadotrophique d'un hypogonadisme. Celui-ci se révèle à l'adolescence, par un impubérisme avec testicules de petite taille, absence de pilosité axillopubienne, retard de maturation osseuse. Le diagnostic repose sur une concentration de testostérone abaissée, < 1 µg/L, et des concentrations de FSH et de LH basses ou normales en dépit de la baisse de la testostérone.

Il peut s'agir d'un syndrome de Kallmann-de Morsier où l'hypogonadisme s'associe à une anosmie avec atrophie des bulbes olfactifs détectable en IRM, d'un hypogonadisme lié à une obésité avec mutation du gène de la leptine ou, plus souvent, d'un hypogonadisme hypogonadotrophique idiopathique.

Hypogonadismes primaires (FSH élevée)

L'élévation des gonadotrophines (qui souvent porte davantage sur la FSH que sur la LH) confirme l'origine testiculaire d'un hypogonadisme.

Certains hypogonadismes sont organiques, congénitaux : anorchidie, syndrome de Klinefelter (atrophie gonadique, gynécomastie, grande taille, caryotype XXY) ou acquis, toxiques, traumatiques, secondaires à des torsions du testicule ou à une orchite bilatérale.

D'autres sont fonctionnels : hémodialyse, insuffisance rénale ou hépatique.

Infertilité

La FSH concourt au pronostic des oligozoospermies qui sont d'autant plus graves que la FSH est basse.

Formule leucocytaire – Formule sanguine

voir Numération – Formule sanguine

Freinage à la dexaméthasone

Le diagnostic de syndrome de Cushing repose sur une cortisolémie élevée sans variations nycthémérales et surtout non freinable.
Pour mettre en évidence ce caractère, il est fait appel à la dexaméthasone (*Dectancyl*), freinateur puissant de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien qui n'est pas « reconnu » par les dosages du cortisol.

Freinage minute

Le freinage minute consiste à donner 1 mg de *Dectancyl* à minuit et à doser la cortisolémie à 8 h le lendemain matin. En principe, elle doit être inférieure à 50 ng/mL (135 nmol/L) mais un seuil plus bas rend le test plus sensible et certains auteurs préfèrent retenir 100 nmol/L (36 ng/mL), voire 50 nmol/L (18 ng/mL).
L'absence de freinage renforce l'hypothèse d'un d'hypercorticisme métabolique et invite à poursuivre les explorations.

Freinage faible (standard)

Le freinage standard consiste à administrer pendant 2 jours 2 mg de *Dectancyl* répartis dans la journée et à mesure, avant et après dexaméthasone, le cortisol libre dans les urines de 24 heures, le cortisol dans le plasma le matin. Le FLU doit être < 20 µg/24 h, la cortisolémie < 50 µg/L.
L'absence de freinage affirme un syndrome de Cushing. Il reste à en déterminer la cause :

- hypercortisolisme ACTH-indépendant dû à une tumeur corticosurrénalienne autonome ;
- hypercortisolisme ACTH-dépendant dû à une hypersécrétion d'ACTH, par l'hypophyse (maladie de Cushing) ou par une tumeur ectopique sécrétant de l'ACTH (bronchique le plus souvent).

Freinage fort

Le freinage fort concourt à ce diagnostic étiologique.
Il consiste à compléter le freinage standard par la prise de 8 mg de *Dectancyl* pendant 3 jours supplémentaires. Les résultats sont jugés de la même façon que pour le freinage faible.
Le freinage fort contribue (associé à d'autres tests, notamment la stimulation par la CRH et l'IRM de l'hypophyse) à différencier la maladie de Cushing où la sécrétion de cortisol reste accessible à une régulation donc freinable, des tumeurs surrénaliennes autonomes et des tumeurs ectopiques sécrétrices d'ACTH toutes deux non freinables.

Frottis utérin cervicovaginal (FCV)

Le cancer du col utérin peut être prévenu par le traitement des dysplasies précancéreuses identifiables par le recueil et l'étude des cellules exfoliées à leur surface.

Précautions de prélèvement

Une abstinence sexuelle durant les 48 heures précédant le prélèvement est recommandée.
Trois prélèvements au moins : l'un de l'exocol, l'autre du cul-de-sac vaginal postérieur, le troisième de l'endocol, sont faits au début de l'examen gynécologique après mise en place d'un spéculum non lubrifié sans toucher préalable. On utilise une spatule d'Ayre pour l'exocol, une brosse (cyto-brush), ou un écouvillon de coton humecté de sérum physiologique pour l'endocol.
Les étalements réalisés en couche uniforme, sans aller-retour, sont immédiatement fixés par pulvérisation d'un aérosol fixateur. Les lames doivent porter sur le côté dépoli le nom de la patiente et le site du prélèvement (« C » pour exocol « E » pour endocol).
Une technique en milieu liquide plus simple, plus sûre est de plus en plus adoptée. Elle consiste à immerger le prélèvement dans un milieu liquide de conservation de façon à obtenir une suspension de cellules, à partir de laquelle sera réalisée, au laboratoire, une préparation cellulaire monocouche sur lamelle. Les cellules sont mieux vues, n'étant pas cachées par d'autres comme cela se produit parfois en cas de frottis trop épais.
Ces lamelles sont lues plus rapidement et permettent la détection de l'ADN du virus oncogène HPV.

Résultats

Les anomalies sont classées selon la terminologie consensuelle du système de Bethesda actualisé en 2001 (Anaes).
Dans le « système de Bethesda », la qualité du prélèvement est d'abord appréciée, distinguant les frottis susceptibles d'être interprétés et les frottis inexploitables.
Les frottis sont classés en :

- frottis normaux, ainsi décrits : « absence de lésion malpighienne intraépithéliale ou de signe de malignité » (*Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy* ou NIL/M) ;
- et en frottis anormaux, ainsi décrits : « présence d'anomalies des cellules malpighiennes (*Atypical Squamous Cells* ou ASC) ou présence d'anomalies des cellules glandulaires (*Atypical Glandulars Cells* ou AGC) ».[1]

Les anomalies des cellules malpighiennes sont classées en :

- atypies cellulaires malpighiennes de signification indéterminée (ASCUS) ;
- atypies malpighiennes intra-épithéliales de bas grade ou dysplasies légères CIN1 ;
- atypies malpighiennes intra-épithéliales de haut grade ou dysplasies moyennes (CIN2) ou sévères (CIN3) ;
- carcinome épidermoïde.

1. Les cellules malpighiennes proviennent de l'exocol, siège des carcinomes épidemoïdes (les plus fréquents des cancers du col), les cellules glandulaires proviennent de l'endocol, siège des adénocarcinomes du col utérin.

Les anomalies des cellules glandulaires sont classées en atypies cellulaires glandulaires de signification indéterminée (AGCUS), adénocarcinome *in situ*, adénocarcinome invasif.

Résultats des frottis cervicovaginaux (recommandations Anaes)

Qualité du prélèvement	Satisfaisant Non satisfaisant en raison de :
FCV normal	
Modifications cellulaires bénignes	Infection (*Trichomonas*, mycose, herpès, etc.) Modifications réactionnelles (inflammation, atrophie, stérilet, etc.)
Anomalies des cellules malpighiennes	Atypies cellulaires malpighiennes de signification indéterminée Lésions intra-épithéliales de bas grade Lésions intra-épithéliales de haut grade Carcinome malpighien
Anomalies des cellules glandulaires	Atypies cellulaires glandulaires de signification indéterminée (AGCUS) Adénocarcinome *in situ* Adénocarcinome invasif

Détection des papillomavirus

Les papillomavirus, qui sont la cause des banales verrues, infectent aussi les cellules épithéliales de la muqueuse génitale. Ils sont impliqués dans la genèse des cancers du col utérin (virus oncogène).

L'infection à HPV est très fréquente chez la femme jeune (25 % des femmes de 20 ans) disparaissant en général après 30-35 ans.

Il est possible de détecter l'ADN des virus HPV par PCR sur les cellules recueillies en phase liquide.

Fréquence des examens

Il n'existe pas de consensus sur la fréquence souhaitable des frottis.

L'Anaes suggère de proposer un frottis à toutes les femmes âgées de 20 à 65 ans ayant ou ayant eu une activité sexuelle, puis de le renouveler tous les 3 ans, après deux premiers frottis normaux réalisés à un an d'intervalle (2002).

Gammaglobulines



Gamma-glutamyltranspeptidase (gamma-GT)

Cette enzyme, présente surtout dans le rein et le foie mais très répandue dans l'organisme catalyse la première étape de la dégradation du glutathion.
L'enzyme circulant dans le plasma semble être principalement d'origine hépatique car, si son augmentation est fréquente dans les affections hépatobiliaires, elle ne s'observe pas dans les maladies du rein.

Valeurs usuelles

Varient avec les techniques de dosage.
Avec la méthode recommandée par la Société française de biologie clinique : < 35 U/L.

Clinique

Affections hépatobiliaires

L'élévation de la gamma-GT est un bon signe de cholestase, qu'elle soit intra ou extra-hépatique. Une cholestase se reconnaît à l'élévation concomitante des phosphatases alcalines. Elle peut être confirmée par le dosage de la 5'nucléotidase. Les cholestases intra-hépatiques, les plus fréquentes, sont dues aux hépatites médicamenteuses, virales ou alcooliques. Les cholestases extra-hépatiques ont pour causes la lithiase du cholédoque et le cancer du pancréas.
La gamma-GT est très élevée (> 10 × N) dans les obstructions biliaires extra-hépatiques, élevée dans les carcinomes hépatocellulaires et les métastases hépatiques.
Elle est modérément élevée (< 10 × N) dans l'hépatite virale, la cirrhose hépatique.
L'échographie fera la distinction entre cholestase extra-hépatique (les voies biliaires sont dilatées) et cholestase intra-hépatique (les voies biliaires restent fines).

Médicaments

Certains médicaments inducteurs enzymatiques (antidépresseurs, barbituriques, hydantoïnes, rifampicine, etc.) augmentent la gamma-GT (entre 2 × N et 5 × N).
Une telle augmentation n'oblige pas à arrêter le médicament à condition qu'elle soit stable, et qu'elle ne dépasse pas cinq fois la normale.

Alcoolisme

L'augmentation de la gamma-GT (au-delà de 2 × N) est un bon signe d'alcoolisme, non pas aigu mais chronique (plus de 3 semaines) dépistant près de 70 % des buveurs excessifs (plus de 80 g d'alcool/jour). En cas de sevrage, la gamma-GT doit diminuer de 50 % en 3 semaines, ce qui correspond à la demi-vie de l'enzyme.

Comme signe d'alcoolisme, l'élévation de la gamma-GT n'est pas aisée à interpréter car sa spécificité est très faible. Des affections aussi diverses que les pancréatites, l'infarctus myocardique, certaines tumeurs cérébrales, les crises d'épilepsie, les thyroïdites peuvent augmenter la gamma-GT.
Une macrocytose, une discrète cytolyse prédominant sur les ASAT, une élévation de la transferrine carboxy-déficiante (voir page 360) sont en faveur d'un alcoolisme.

Chez 10 % environ des sujets normaux, la gamma-GT est élevée, à 2 ou 3 fois la normale, sans que l'on en sache la raison.

Gaz du sang artériel

La mesure des gaz du sang est indispensable pour reconnaître et apprécier le degré d'une insuffisance respiratoire.

La mesure des gaz du sang permet d'évaluer la capacité des poumons à fournir de l'oxygène aux tissus (oxygénation) et extraire le gaz carbonique qu'ils ont produit (ventilation) ainsi que la capacité des reins à réabsorber ou à excréter des bicarbonates (pour couvrir les besoins de l'équilibre acido-basique).

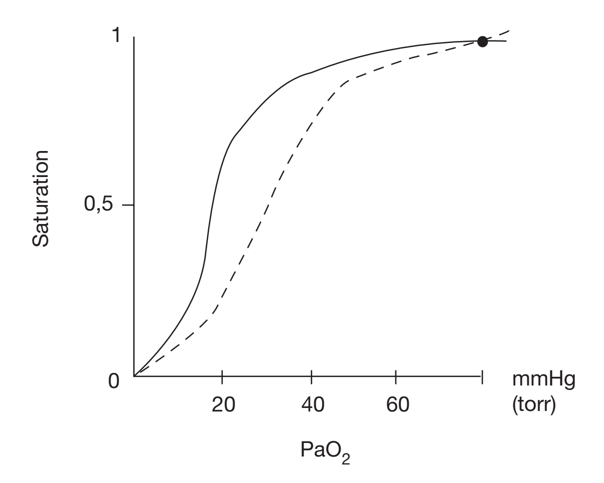
Définitions

La pression partielle d'un gaz dans le sang est la pression exercée par le gaz à l'état dissous, c'est-à-dire dans l'état où il franchit la barrière alvéolocapillaire pour passer du poumon dans le sang (oxygène) ou du sang au poumon (gaz carbonique).

La PaO_2 est la pression partielle exercée par l'oxygène dissous dans le sang artériel.

La $PaCO_2$ est la pression partielle exercée par le gaz carbonique dissous dans le sang artériel.

La SaO_2 ou saturation en oxygène de l'hémoglobine est le pourcentage d'O_2 fixé sur l'hémoglobine qui transporte l'oxygène dans le sang. Elle dépend de la PaO_2. Mais la relation entre PaO_2 et SaO_2 n'est pas linéaire (c'est une courbe sigmoïde dite courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine), de sorte qu'une baisse limitée de la saturation peut correspondre à une chute relativement importante de la PaO_2. Cette courbe se déplace vers la droite quand le pH, la température, la PaO_2 augmentent (ligne pointillée).



Le pH (potentiel hydrogène) est une façon d'exprimer la concentration des ions H^+ dans une solution. Il baisse lorsque la concentration des ions H^+ augmente (acidose). Il augmente lorsque la concentration des ions H^+ diminue.(alcalose). Le pH artériel sanguin est mesuré en même temps que les gaz du sang.

Les bicarbonates plasmatiques contribuent avec la $PaCO_2$ au maintien du pH dans les limites de la normale. PH, $paCO_2$ et bicarbonates sont liés par l'équation de Henderson-Hasselbalch :

pH = 6,10 + log (CO_3H^-)/0,03 $PaCO_2$

La PaO_2 reflète l'oxygénation du sang par les poumons.
La $PaCO_2$ reflète la ventilation pulmonaire :

- toute baisse de la ventilation augmente la Pa CO_2 ;
- toute augmentation de la ventilation baisse la Pa CO_2.

Dosage des gaz du sang artériel. Prélèvement

Les appareils modernes à électrodes spécifiques mesurent en quelques minutes pH, $PaCO_2$, PaO_2, SaO_2 et la concentration en hémoglobine. Ils calculent le taux de bicarbonates à partir du pH et de la $PaCO_2$.

Ils peuvent se trouver au laboratoire de biochimie ou d'explorations fonctionnelles respiratoires. De plus en plus souvent, ils équipent les services de réanimation, ce qui permet des mesures immédiates et sûres et évite les transports de prélèvements fragiles.

Le sang est prélevé par ponction de l'artère radiale après test d'Allen, qui consiste à comprimer les deux artères radiale et cubitale afin de vider la main de son sang. Lorsque celle-ci est devenue blanche, l'artère cubitale est libérée. Si la main se recolore, la ponction est autorisée car cela montre qu'en cas de lésion de l'artère radiale au cours ou au décours du geste, l'artère cubitale prendrait le relais.

Le prélèvement se fait en anaérobiose stricte, sans garrot, dans une seringue jetable spéciale héparinée, et bouchée dont le piston remonte spontanément sous l'influence de la pression artérielle. Ponctionner obliquement à 45°, la pointe de l'aiguille face au courant artériel jusqu'à l'apparition de sang rouge dans la seringue. Un volume de 3 mL de sang est suffisant. Après la ponction, comprimer l'artère pendant 5 minutes avec une compresse imbibée d'antiseptique. Les éventuelles bulles d'air doivent être chassées immédiatement pour éviter toute altération de la pression partielle en oxygène.

La ponction peut aussi se faire dans l'artère fémorale ou humérale.

À la ponction artérielle souvent redoutée des patients, il est possible de préférer soit une ponction à l'aiguille ultrafine pour microméthode (100 µL suffisent), soit un prélèvement de sang capillaire « artérialisé » à l'oreille après vasodilatation cutanée au moyen d'une pommade spéciale appliquée pendant 10 minutes.

Le dosage doit être fait dans les quinze minutes qui suivent le prélèvement.

Valeurs usuelles

Les pressions partielles sont exprimées en torrs (1 Torr = 1 mmHg) ou en kPa (1 kPa = 7,5 Torr), la saturation artérielle en oxygène en pourcentage.

- PaO_2 : 80 à 100 mmHg ou 10,6 à 13,3 kPa (SI).
- $PaCO_2$: 35 à 45 mmHg ou 4,7 à 5,3 kPA.
- SaO_2 : 0,95 à 0,98 (95 à 98 %).
- pH : 7,38 à 7,42.

Facteurs de conversion :
- Torr × 0,133 = kPa ;
- kPa × 7,502 = Torr.

La limite inférieure de la PaO_2 normale est de 85 mmHg à 20 ans de 75 mmHg après 80 ans (la PaO_2 baisse avec l'âge). La limite supérieure de la $PaCO_2$ normale est de 45 mmHg.

Clinique

Dans le cadre des insuffisances respiratoires aiguës sont distinguées les hypoxémies avec hypercapnie et les hypoxémies sans hypercapnie (en général avec normocapnie).

Hypoxémies avec hypercapnie

La $PaCO_2$ est > 45 mmHg et la somme $PaO_2 + PaCO_2$ est comprise entre 130 et 150 mmHg.

Tout le CO_2 produit par l'organisme étant éliminé exclusivement par les poumons, une hypercapnie traduit toujours une hypoventilation alvéolaire : le volume pulmonaire disponible pour la respiration est trop réduit pour permettre l'élimination correcte du CO_2.

L'hypercapnie entraîne une narcose hypercapnique : lenteur d'idéation, somnolence, sueurs froides, sensation d'angoisse.

Elle s'accompagne d'une acidose gazeuse (définie par une baisse du pH < 7,38 et une élévation de la Pa CO_2 > 45 mmHg), avec au bout de 48 heures augmentation des bicarbonates plasmatiques, modeste dans l'acidose respiratoire aiguë (au plus 1 mmol/L pour chaque élévation de 10 mmHg de la $PaCO_2$), plus marquée dans l'acidose respiratoire chronique.

Ces hypoxémies avec hypercapnie s'observent en cas de :
- dépression du centre respiratoire (intoxications aiguës, traumatismes crâniens, encéphalites, etc.) ;
- paralysie des muscles respiratoires ;
- trouble ventilatoire obstructif (bronchite chronique, avec ou sans emphysème, état de mal asthmatique) ;
- atteintes alvéolaires (œdème pulmonaire cardiogénique).

Hypoxémies sans hypercapnie

La $PaCO_2$ est normale ou basse et la somme $PaO_2 + PaCO_2$ est inférieure à 130 mmHg.

Les hypoxémies avec normo ou hypocapnie sont dues à :
- un effet espace mort : défaut de perfusion d'un territoire pulmonaire normalement ventilé (embolie pulmonaire) ;
- un effet shunt : persistance de la vascularisation dans un territoire pulmonaire non ventilé (atélectasie) ;
- une gêne à la diffusion de l'oxygène à travers la membrane alvéolocapillaire : bloc alvéolocapillaire.

Dans ces cas, se produit une hypoxémie qui déclenche une polypnée réflexe. Cette hyperventilation élimine le CO_2. On observe alors une normocapnie ou une hypo-

capnie avec alcalose gazeuse par hyperventilation alvéolaire (sauf en cas de choc où l'acidose métabolique peut la remplacer).

Au total

La PaO_2 juge de la gravité.
La $PaCO_2$ oriente le diagnostic étiologique.
Le pH traduit la rapidité d'installation des troubles.

Intérêt pour le pronostic

L'hypoxémie est sévère lorsqu'elle est inférieure à 60 Torr (8 kPa) avec une saturation (calculée) inférieure à 90 % ; elle est de pronostic grave au-dessous de 40 Torr avec une saturation de 75 %.
En cas de bronchopneumopathie chronique obstructive, l'hypercapnie est considérée comme majeure à partir de 65 Torr.
Chez un patient dont les poumons étaient antérieurement sains ou chez lequel la dyspnée est récente et paroxystique (asthme), l'absence d'hypocapnie associée à une hypoxémie marquée témoigne de l'épuisement du sujet ; c'est un signe de gravité.
Noter que les valeurs élevées de $PaCO_2$ sont plus significatives que des élévations modérées car le lien entre la ventilation alvéolaire et la $PaCO_2$ n'est pas linéaire.

Gaz du sang et maintien de l'équilibre acido-basique

Chez les insuffisants respiratoires, le pH varie avec la $PaCO_2$:

- si celle-ci augmente en raison d'une hypoventilation, le pH baisse : acidose gazeuse ;
- si celle-ci diminue à la suite d'une hyperventilation, le pH augmente : alcalose gazeuse.

Attention

Un prélèvement veineux (effectué par erreur technique au lieu d'un prélèvement artériel) donnerait les résultats suivants :

- PvO_2 = 40 mmHg (5,3 kPa) ;
- $PvCO_2$ = 45 mmHg (6 kPa) ;
- $Sv\ O_2$ = 0,75 (75 %) ;
- pH = 7,35.

Discuter un prélèvement veineux chaque fois que $PaO_2 + PaCO_2 < 80$ mmHg avant de porter un pronostic désespéré !

GH (hormone de croissance/ somatotropine)

Principal acteur de la croissance chez l'enfant par l'intermédiaire de facteurs de sulfatation (somatomédines), la GH ou hGH (*human Growth Hormone*) ou somatotropine conserve au-delà de la puberté de nombreux effets métaboliques. Sa sécrétion par les cellules somatotropes de l'antéhypophyse est sous la dépendance d'un GH-RH hypothalamique. Elle est augmentée par l'hypoglycémie, la perfusion d'arginine ou d'ornithine et pendant le sommeil. Elle est freinée par l'hyperglycémie. Ces notions sont mises à profit dans le diagnostic des retards de croissance et de l'acromégalie.

Précautions de prélèvement

Après prélèvement de sang sur EDTA, dosage si possible au laboratoire (congélation immédiate).
La sécrétion de GH est pulsatile et très faible (voir nulle) pendant la journée. Elle est surtout marquée après l'endormissement, une heure après le sommeil profond. Aussi ce sont surtout des épreuves de stimulations qui sont utilisées.

Valeurs usuelles

Les valeurs peuvent varier avec les techniques.
À titre indicatif :

- chez l'adulte : < 5 ng/mL ou 15 mU/L ;
- chez l'enfant : < 10 ng/mL à 8 h à jeun, ou 30 mU/L.

Clinique

Acromégalie

Au cours de l'acromégalie, la GH est souvent très élevée, supérieure à 15 ng/mL, pouvant atteindre 200 et même 300 ng/mL mais elle peut aussi être apparemment normale. Son rythme nycthéméral disparaît et elle n'augmente plus au début du sommeil.
Surtout la sécrétion de GH est anarchique :

- elle n'est pas freinée par l'hyperglycémie provoquée par voie orale prolongée jusqu'à la 6e h, qui chez le sujet normal abaisse la GH à moins de 1 ng/mL ;
- elle est paradoxalement augmentée par la TRH (injection IV lente de 250 µg, une ampoule, de protiréline) plus de 10 µg ou de plus de la moitié des valeurs de base (alors que normalement la TRH ne stimule pas la sécrétion de GH) ;
- elle est diminuée 8 fois sur 10 par la L-dopa au lieu d'être augmentée.

Retard de croissance

Chez l'enfant, les retards de croissance par déficit total ou partiel en GH sont reconnus sur des épreuves de stimulation par l'arginine, l'insuline, l'ornithine ou par le facteur hypothalamique de stimulation de l'hormone de croissance (GRF : *Growth Releasing Factor*) réalisées en service spécialisé.

Quel que soit le stimulus utilisé, une réponse < 10 ng/mL permet d'incriminer un déficit en somathormone.

Remarque

L'action de la GH sur la croissance s'exerce par l'intermédiaire de facteurs de croissance synthétisés par le foie les somatomédines ou IGF (*Insulinlike Growth Factors*). Le dosage de l'IGF-1 (somatomédine C) dont la 1/2 vie est plus longue que celle de la GH est plus fiable que le dosage de la GH de base.

Glucagon (épreuve au)

Ce test a pour objet d'évaluer l'insulinosécrétion et la glycogénolyse.

Méthode

Injection intraveineuse lente de 1 mg de glucagon. Dosages de la glycémie, de l'insulinémie et du peptide C, aux temps 0, 3, 6, 10, 15 et 30 minutes (et éventuellement au-delà).
Nécessité d'une surveillance tensionnelle attentive (risque majeur en cas de phéochromocytome).

Résultats

L'injection de glucagon entraîne immédiatement une hyper-insulinosécrétion et, secondairement, une glycogénolyse avec hyperglycémie.
L'insuline augmente dès la 3e minute pouvant atteindre 150 mU/L, le peptide C dès la 6e minute pouvant atteindre 7 µg/L.
La glycémie s'élève de plus de 50 % en 15 à 30 minutes.

Clinique

L'épreuve a longtemps été utilisée pour le diagnostic des insulinomes, le caractère excessif de la sécrétion insulinique étant signe d'une tumeur bêta-langerhansienne (nésidioblastome ou insulinome). Elle avait l'avantage d'être moins dangereuse que l'épreuve au tolbutamide. Mais elle est peu utilisée aujourd'hui.
Elle sert encore à estimer les réserves en insuline du pancréas endocrine ou la capacité de glycogénolyse hépatique en cas de suspicion de glycogénose.
Le glucagon agit sur les récepteurs α-adrénergiques intervenant dans la sécrétion de GH-RH. L'épreuve au glucagon (associée au propanolol) permet d'apprécier la fonction somatotrope en cas de retard de croissance.

Remarque

Une variante de l'épreuve a été proposée pour dépister les phéochromocytomes. Dans ce cas, une élévation importante des catécholamines plasmatiques, supérieure à 200 ng/L, se produit dans les 3 minutes suivant l'injection de glucagon, associée à une élévation tensionnelle importante (épreuve à n'utiliser qu'avec une extrême prudence).

Glucose-6-phosphate-déshydrogénase érythrocytaire (G6PD)

La G6PD catalyse la première étape de la voie des pentoses, génératrice de NADPH qui protège la cellule contre les agents oxydants. Le déficit en cette enzyme est responsable de la plus répandue des enzymopathies érythrocytaires, le favisme, qui touche les peuples noirs, les populations du pourtour méditerranéen et du Sud-Est asiatique.

Précautions de prélèvement

Le prélèvement (5 mL de sang sur anticoagulant) doit être effectué à distance d'une transfusion et à distance d'une crise hémolytique qui, en majorant le taux des réticulocytes riches en enzymes, augmente transitoirement les résultats.

Valeurs usuelles

Les résultats sont exprimés en unités internationales (mol de substrat métabolisé par min) par gramme d'hémoglobine. Les valeurs diffèrent selon les méthodes utilisées par le laboratoire.
Selon la méthode recommandée par le Comité international pour la standardisation en hématologie (CISH), à 37 °C : 10 à 14 UI/g, chez l'adulte (valeurs plus fortes chez le nouveau-né).

Clinique

Les patients mènent une vie normale, mais ils risquent une hémolyse en cas de stress oxydant tel qu'en réalisent :

- les médicaments oxydants comme les antipaludéens (la maladie a été décrite pour la première fois lors de l'étude des effets indésirables de la primaquine), les sulfamides, les quinolones, l'acide acétylsalicylique, la phénacétine, l'acide ascorbique. La liste, très longue, est mise à jour régulièrement sur le net ;
- l'ingestion de fèves (favisme du pourtour méditerranéen) ;
- ou encore par des infections, virales le plus souvent (hépatites virales), etc.

Le frottis sanguin montre la présence dans les hématies de « corps de Heinz », signe de la dénaturation de l'hémoglobine.
Les troubles n'apparaissent que chez les sujets dont l'activité enzymatique est inférieure au quart de l'activité normale.
La transmission génétique du déficit est liée au sexe, car c'est sur le chromosome X que se trouve le gène de la synthèse de la G6PD. Seuls les hommes (hémizygotes) et les rares femmes homozygotes XX sont symptomatiques.

Glucose sanguin (glycémie)

Chez le sujet normal, la glycémie est maintenue stable, autour de 5,5 mmol/L (à jeun), par un système neuro-humoral complexe où le couple insuline-glucagon joue un rôle important.
L'hyperglycémie permanente caractérise le diabète sucré.

Précautions de prélèvement

Le sang doit être recueilli sur anticoagulant (citrate, EDTA ou héparine) avec du fluorure de sodium antiglycolytique, car sans cette précaution, les globules rouges qui contiennent toutes les enzymes de la glycolyse consomment le glucose du plasma et l'abaissent.
Il n'est pas nécessaire de disposer de beaucoup de sang. Chez le nourrisson ou chez l'adulte soumis à des prélèvements itératifs, un tube capillaire hépariné suffit.

Valeurs usuelles

Le glucose est aujourd'hui dosé par une méthode enzymatique, adaptée à l'autoanalyseur.
La glycémie peut être dosée aussi bien sur sang total que sur plasma. La concentration plasmatique est supérieure à celle du sang total (car les globules rouges contiennent peu de glucose), celle du sang capillaire est supérieure à celle du sang veineux.
La plupart des laboratoires dosent *la glycémie du plasma* (non influencée par les variations de l'hématocrite) veineux : 3,9 à 5,5 mmol/L (0,70 à 1 g/L).
La glycémie à jeun ne s'élève pas avec l'âge (au plus de 0,1 mmol par décennie après 50 ans).
La glycémie est également dosée *2 h après le début d'un repas*. Cette pratique remplace la vieille épreuve d'hyperglycémie provoquée. La glycémie postprandiale est < 1,40 g/L, soit 7,8 mmol/L. Elle augmente, après 50 ans, de 0,55 mmol/L (0,10 g/L) par décennie.
Chez *la femme enceinte*, la glycémie à jeun est plus basse : < 5 mmol/L. La glycémie postprandiale doit rester inférieure à 6,7 mmol/L (1,20 g/L).

En résumé

Glycémie plasmatique à jeun : 3,9 à 5,5 mmol/L.
Glycémie postprandiale (adulte) : < 7,8 mmol/L.
Glycémie postprandiale (femme enceinte) : < 6,7 mmol/L.

Facteurs de conversion :
- g/L × 5,56 = mmol/L ;
- mmol/L × 0,18 = g/L.

Diabète sucré

L'hyperglycémie est le signe fondamental du diabète sucré.

Le diabète symptomatique se révèle par les signes cardinaux que sont la polydipsie, la polyurie, la glycosurie. La glycémie est supérieure à 2 g/L (11 mmol/L).

En l'absence de signe clinique, un diabète doit être recherché chez les personnes de plus de 45 ans présentant au moins l'un des facteurs de risque retenus par l'Anaes (2003) :

- excès pondéral > 28 kg/m^2 ;
- hypertension artérielle traitée ;
- cholestérol HDL ≤ 0,35 g/L (0,9 mmol/L) ou triglycérides ≥ 2 g/L (2,3 mmol/L) ;
- antécédent de diabète induit temporaire ou de diabète gestationnel, ou enfant de poids de naissance ≥ 4 kg.

Le diagnostic de diabète repose sur les critères de l'OMS publiés en juillet 1998 définissant le diabète sucré par une glycémie à jeun ≥ 7 mmol/L (1,26 g/L), constatée à deux reprises.

Ce critère simple d'une glycémie à jeun ≥ 7 mmol/L (1,26 g/L) permet à la fois de diagnostiquer facilement le diabète sucré sans recourir à une hyperglycémie provoquée et, en reconnaissant le diabète tôt dans son évolution naturelle, de dépister précocement ses complications.

Critères diagnostiques du diabète sucré

- Symptômes cliniques de diabète (polyurie, polydipsie, perte de poids inexpliquée) associée à une glycémie casuelle (à un moment quelconque de la journée y compris en postprandial) > 2 g/L (11,1 mmol/L).
- ou glycémie à jeun (8 heures de jeûne au moins) ≥ 1, 26 g/L (7 mmol/L) à deux examens.
- L'épreuve d'HGPO n'est pas recommandée en routine.

Le dosage de l'hémoglobine glyquée n'était pas conseillé pour porter le diagnostic de diabète. Il n'en est plus de même aujourd'hui où l'hémoglobine glyquée est réputée mois sensible aux aléas du jeûne demandé au patient avant de doser la glycémie à jeun (voir page 188 Hémoglobine glyquée).

On distingue les diabètes sucrés insulinodépendants ou de type 1 (15 % des cas de diabète environ) et les diabètes non insulinodépendants de type 2 (85 % des cas environ), selon que l'hyperglycémie s'associe ou non à une cétose et à un amaigrissement.

Hypoglycémie

Chez l'adulte, l'hypoglycémie est définie par une glycémie inférieure à 0,50 g/L (2,75 mmol/L) à jeun, ou lors d'un malaise.

Elle se manifeste par des signes variés, parfois trompeurs :

- céphalées, troubles de la concentration, de la parole, pseudo-ébriété ;
- diplopie, paresthésies faciales ;
- coma hypoglycémique brutal et convulsivant.

Hypoglycémies secondaires

L'hypoglycémie est parfois secondaire à :

- une gastrectomie ;
- une insuffisance surrénale ou hypophysaire ;
- une tumeur mésenchymateuse thoracique ou abdominale ;
- des métastases hépatiques multiples.

Hypoglycémies primitives

Parmi les hypoglycémies primitives, les hypoglycémies « post-stimulatives » (ou « fonctionnelles » ou « réactives postprandiales ») sont les plus fréquentes. Bénignes, elles surviennent à peu de distance d'un repas, sont rarement inférieures à 2,20 mmol/L et se manifestent par des signes mineurs neurovégétatifs, exceptionnellement par des troubles neurologiques.

Les hypoglycémies primitives « organiques », très rares, sont dues à une tumeur pancréatique insulinosécrétante, un adénome bénin et unique dans 90 % des cas. Elles provoquent des hypoglycémies profondes inférieures à 2,20 mmol/L survenant en fin de nuit, et se traduisant par des troubles neurologiques. Leur diagnostic nécessite le dosage dans le sang de l'insuline, du peptide C, à l'état basal et au cours de certaines épreuves, telle celle de Conn (jeûne hypoglucidique de trois jours) ou l'épreuve au glucagon (voir p. 163).

Épreuve de Conn

Hypoglycémie organique	Hypoglycémie post-stimulative	Injection clandestine d'insuline
Insuline élevée Peptide C élevé	Insuline basse Peptide C bas	Insuline élevée Peptide C bas

La glycogénose de type I ou maladie de Von Gierke, due à un déficit en glucose-6-phosphatase, entraîne une hypoglycémie chronique sévère. Il existe parfois une acidocétose et une acidose lactique.

Grossesse/réaction biologique de grossesse (RGB) Recherche d'hCG urinaire

L'hormone chorionique gonadotrope (hCG) est sécrétée par le syncytiotrophoblaste dès le 7[e] jour après la fécondation. Sa recherche dans les urines permet donc de faire très précocement le diagnostic de grossesse.

Méthodes

La détection d'hCG se fait au moyen de bandelettes urinaires à la disposition du public en pharmacie ou sur le web.

Résultats

Par ces méthodes, la grossesse peut être diagnostiquée 10 jours après la fécondation. Se méfier toutefois de la possibilité de faux négatifs :

- grossesse de plus de 3 mois ;
- urines trop diluées (intérêt d'une restriction hydrique et de pratiquer l'examen sur les premières urines du matin).
- urines contenant du pus ou du sang.

Préférer le dosage de l'hCG plasmatique (voir p. 174 hCG et bêta-hCG).

Groupes sanguins

Les hématies comportent plusieurs antigènes de membrane, génétiquement déterminés, et définissant les groupes sanguins érythrocytaires. On connaît une vingtaine de systèmes antigéniques caractérisant autant de groupes présents simultanément chez le même individu. Les plus importants pour la transfusion sont les systèmes A, B, O et Rh.

Système ABO

Le système A, B, O est défini par la présence à la surface des érythrocytes soit d'un antigène A (groupe A), soit d'un antigène B (groupe B), soit des deux (groupe AB), soit encore d'aucun d'entre eux (groupe O), ce qui permet de classer tout sang humain dans un des quatre groupes A, B, AB, O.
Le sérum d'un sujet donné contient l'isoanticorps naturel (anti-A ou anti-B) correspondant à l'antigène absent de ses érythrocytes ; lorsque l'hématie porte les deux antigènes, le sérum ne contient aucun isoanticorps. Il contient les deux isoanticorps anti-A et anti-B si l'hématie ne contient aucun des deux antigènes.

Groupes sanguins	Antigène érythrocytaire	Anticorps présents dans le sérum
O	Aucun	Anti-A et Anti-B
A	A	Anti-B
B	B	Anti-A
AB	A et B	Aucun

La détermination du groupe sanguin se fait par deux méthodes : la méthode de Beth-Vincent qui recherche les antigènes sur les hématies à l'aide de sérums tests anti-A, anti-B, anti-AB, et celle de Simonin qui recherche les anticorps dans le sérum au moyen d'hématies tests A, B, AB, O. La concordance des résultats obtenus avec ces deux méthodes est nécessaire pour affirmer le groupe A, B, O.

Système Rh

Le système Rhésus est un système complexe à plusieurs antigènes.
Sur les hématies des sujets dits Rhésus (+) se trouve un antigène D ou Rh1 qui est absent chez les sujets Rh (–). Par convention, on note l'absence d'antigène D.
Sur les hématies se trouvent également :
- un antigène C ou Rh2, ou un antigène c ou Rh4 ;
- un antigène E ou Rh3 ou un antigène e ou Rh5.

Ces antigènes se transmettent génétiquement en blocs ou haplotypes. Les trois haplotypes les plus fréquents sont DCe, DcE et dce.
Il suffit généralement, pour les besoins de la clinique, de distinguer les sujets Rh (+) et Rh (–). Il est toutefois préférable de déterminer le phénotype Rhésus complet.
La détermination du groupe Rhésus se fait aujourd'hui avec des antisérums monoclonaux.

Il n'y a pas d'anticorps naturels dans le système Rhésus ; les patients Rh négatif n'ont pas d'anticorps sériques anti-D. Les anticorps du système Rhésus sont des anticorps immuns, incomplets, de classe IgG (hémolysines). Ils peuvent apparaître chez les sujets Rh négatif après contact avec l'antigène Rh à l'occasion d'une transfusion ou en cas de grossesse d'un enfant Rh (+) chez une mère Rh (–).
Une seconde transfusion avec un sang Rh (+) peut déclencher une réaction d'hémolyse, une nouvelle grossesse peut provoquer une maladie hémolytique du nouveau-né.

Autres systèmes

D'autres systèmes peuvent être recherchés, d'intérêt variable : système Lewis, Kell, Duffy, Kidd, Lutheran, P, etc.
Le système Lewis comporte trois phénotypes, Le (a+b+), Le (a–b+), Le (a–b–). Le gène Le détermine l'expression du facteur Le (a). Le facteur Le (b) ne s'exprime que si le gène Se (sécréteur) s'exprime (intérêt médicolégal).

Proportion des différents groupes sanguins dans la population française

Groupe	Rhésus D	Fréquence (%)
A	+	38
O	+	36
B	+	8
AB	+	3
AB	–	7
O	–	6
B	–	1
AB	–	1

Applications à la transfusion

Bien que les sujets du groupe O soient en principe des donneurs universels et ceux du groupe AB des receveurs universels, on ne pratique plus – sauf extrême urgence – que des transfusions isogroupées, et Rh compatibles, seules réglementaires.
Certains donneurs universels porteurs d'anticorps anti-A1 sont dangereux.
L'épreuve de compatibilité directe (mélanger sur une lame propre 1 goutte de sang du malade et 1 goutte du sang à transfuser) doit toujours être pratiquée préalablement à toute transfusion.
Préalablement à la transfusion, il est nécessaire de rechercher des anticorps immuns ou « irréguliers » dirigés contre des antigènes des systèmes non ABO. Il s'agit le plus souvent d'IgG ou hémolysines, apparues à l'occasion d'une transfusion précédente. Les IgG (à la différence des agglutinines naturelles qui sont des IgM) sont capables de traverser le placenta au cours de la grossesse (voir p. 313, RAI Recherche d'anticorps irréguliers).

Au lit du malade sont vérifiés, juste avant la transfusion :

- l'identité du groupe du malade portée sur sa carte et celui indiqué sur l'étiquette de la poche ;
- le groupe ABO du patient et le groupe ABO de la poche de sang par la méthode de Beth-Vincent.

Prévention des allo-immunisations fœtomaternelles

L'antigène Rhésus D est très immunogène. Lorsqu'un enfant Rh (+) est porté par une femme Rh (–), la réponse immunitaire de la mère induit l'apparition d'IgG anti-D susceptibles de traverser le placenta et de provoquer une hémolyse fœtale qui peut conduire à la mort du fœtus *in utero* ou après la naissance à une maladie hémolytique du nouveau-né.

La prévention de l'allo-immunisation Rhésus repose sur l'injection à la mère d'IgG anti-D dans les situations où il y a risque de passage de sang fœtal dans la circulation maternelle : manœuvres intra-utérines, accouchement. Les IgG se fixent sur les globules rouges fœtaux et préviennent la réaction immunitaire maternelle sans provoquer d'hémolyse significative chez le fœtus.

Guthrie (test de)

Le recueil sur un papier-filtre spécial de quelques gouttes de sang capillaire, prélevé au talon chez un nourrisson à la 72e heure de vie (matin du 4e jour), au 10e jour chez le prématuré, permet de dépister précocement cinq maladies rares mais graves : la phénylcétonurie, l'hypothyroïdie congénitale, l'hyperplasie surrénale congénitale, la drépanocytose, la mucoviscidose.

L'idiotie phénylpyruvique (PCU) est dépistée par le dosage de la phénylalanine, l'hypothyroïdie par celui de la TSH, l'hyperplasie surrénale congénitale par celui de la 17-OH-progestérone, la mucoviscidose par celui de la trypsine immunoréactive. Le dépistage de la drépanocytose n'est réalisé que si les parents sont originaires d'une zone où la prévalence de la drépanocytose est élevée.

Le test porte le nom de Guthrie en hommage au premier médecin à avoir proposé un dépistage néonatal de la phénylcétonurie.

La méthode permet de dépister 95 % des nouveau-nés atteints.

Pour réaliser un test de Guthrie

- Utiliser un papier ad hoc pré-imprimé.
- Recueillir l'accord des parents.
- Ponctionner au vaccinostyle le bord externe du talon du nouveau-né.
- Recueillir la goutte de sang ainsi obtenue sur le papier ad hoc en mettant la goutte au contact du papier côté imprimé et en faisant en sorte que le sang imbibe toute la surface d'un cercle pré-imprimé.
- Recommencer l'opération pour chacun des cercles. Il faut remplir chaque cercle en une seule fois et veiller à ce que le sang imbibe bien le papier-filtre (il doit être visible sur les deux faces).
- Laisser sécher 2 heures loin d'une source de chaleur. Mettre le papier sous enveloppe et l'adresser au laboratoire chargé du dépistage.

Informer les parents qu'ils ne seront prévenus qu'en cas d'anomalie et qu'une absence de réponse signifie que le test est normal.

Haptoglobine

L'haptoglobine est une protéine circulante, synthétisée par le foie, capable de fixer l'hémoglobine libre plasmatique (d'où son nom) et de la neutraliser.

Valeurs usuelles

- Chez l'adulte : 0,50 à 1,5 g/L.
- Chez l'enfant : l'haptoglobine, nulle à la naissance, croît régulièrement jusqu'à l'âge adulte.

Clinique

Hémolyses

Lorsque se produit une hémolyse, l'hémoglobine libérée dans le plasma est fixée par l'haptoglobine et le complexe hémoglobine-haptoglobine est capté par les macrophages de sorte que l'haptoglobine baisse. C'est pourquoi la diminution de l'haptoglobine est un signe sensible d'hémolyse intravasculaire (anémies immunologiques, toxiques, parasitaires, etc.). À l'effondrement de l'haptoglobine, s'associe une augmentation des LDH plasmatiques (voir page 219 LDH).

En cas d'hémolyse extravasculaire, intratissulaire (exagération de l'hémolyse physiologique dans les macrophages du foie et de la rate comme par exemple dans les thalassémies), l'haptoglobine reste normale, ne diminuant que dans les formes sévères lorsqu'une partie de l'hémoglobine est libérée dans le plasma.

Fibroses hépatiques

La synthèse de l'haptoglobine est altérée par la fibrose hépatique. Aussi l'haptoglobine est-elle incluse dans les cinq marqueurs du *Fibrotest*, utilisé comme alternative à la ponction-biopsie hépatique dans les hépatites chroniques C.

Remarque

L'haptoglobine plasmatique augmente dans les syndromes inflammatoires (voir page 206 inflammation). Si une hémolyse est suspectée, toujours s'assurer qu'une inflammation concomitante n'élève pas la concentration d'haptoglobine.

hCG (hormone chorionique gonadotrope) et bêta-hCG

La gonadotropine chorionique humaine ou hCG (*human Chorionic Gonadotropin*) est une hormone sécrétée par le syncytiotrophoblaste. Elle assure la transformation du corps jaune cyclique en un corps jaune gestatif, producteur d'œstrogènes et de progestérone durant le 1er trimestre de la gestation.
Elle apparaît 6 jours après la fécondation, 48 heures après l'implantation de l'ovocyte ; son dosage permet donc un diagnostic précoce de grossesse.
La β-hCG sert aussi de marqueur des tumeurs placentaires et testiculaires.

Valeurs usuelles

L'hCG est composée de deux sous-unités : une chaîne alpha identique à celle de LH, FSH, TSH, et une chaîne bêta, spécifique. Il est possible de doser soit l'hCG totale, soit la seule sous-unité bêta libre.

hCG totale

Les résultats sont exprimés en UI/L.
- Enfant et homme normal : indétectable (< 1 UI/L).
- Femme (au moment de l'ovulation) : < 2 UI/L.
- Femme ménopausée : < 7 UI/L.

hCG chaîne bêta libre

Par convention, les résultats sont exprimés en ng, la sous-unité bêta, sous forme libre, étant dénuée d'activité biologique intrinsèque.
- Homme, femme non enceinte : < 0,1 ng/mL.
- Femme ménopausée : < 0,2 ng/mL.

Clinique

Grossesse

Le diagnostic de la grossesse est l'indication majeure du dosage de hCG : 10 jours après la fécondation, l'hCG est à plus de 10 UI/L. Le dosage permet ainsi un diagnostic, très rapide, dès le 1er jour des règles absentes. Au cours des 6 premières semaines de la grossesse (8 SA), la concentration d'hCG augmente de façon exponentielle, le temps de doublement étant d'environ 2 jours. Deux dosages à 48 heures d'intervalle permettent d'évaluer la solidité de l'implantation (intérêt dans la fécondation *in vitro*). Maximum à la fin du 3e mois, la concentration d'hCG diminue lentement sans s'annuler, passée la 16e SA.

Grossesses extra-utérines (GEU)

Une augmentation de l'hCG au-dessus de 10 UI/L associée à une cavité utérine vide à l'échographie vaginale permet le diagnostic précoce de GEU, et le recours à des traitements moins agressifs que la salpingectomie. En cas de traitement conservateur (médical ou chirurgical), les dosages répétés de l'hCG pendant une quinzaine de

jours permettent de suivre sa disparition progressive vérifiant ainsi l'absence de trophoblaste résiduel.

Maladies trophoblastiques gestationnelles

Les grossesses molaires augmentent considérablement les concentrations de hCG qui continuent de croître au-delà de 8 semaines pour atteindre 300 000 UI/L. dans les môles partielles et jusqu'à 1 million d'UI/L dans les môles complètes. Le diagnostic est fait par l'échographie.

Après évacuation de la môle, hCG et β-hCG reviennent à la normale dans les 2 mois. Des hCG restant élevées sont en faveur d'une transformation maligne (choriocarcinome), justifiant une chimiothérapie. Le pourcentage de β-hCG par rapport à l'hCG totale (normalement de 1 %) augmente au-delà de 5 % en cas de choriocarcinome.

Tumeurs testiculaires

Chez l'homme, l'hCG est, avec l'AFP, un marqueur des tumeurs testiculaires (voir α-fœto-protéine, p. 26).

L'élévation de l'hCG est supérieure à 5 000 UI/L dans les tumeurs non séminomateuses (choriocarcinomes). Elle est moins marquée, inférieure à 2 000 UI/L, dans les séminomes.

Autres tumeurs

Des tumeurs malignes de toutes natures, tumeurs de l'ovaire, hépatoblastomes, etc., peuvent sécréter de l'hCG. Certaines ne sécrètent que la sous-unité hCG bêta libre et sont généralement de mauvais pronostic.

Dépistage de la trisomie 21

La trisomie 21 modifie la concentration, dans le sang maternel, de l'hCG, de sa sous-unité β-hCG libre, plus élevées que la normale, de l'AFP, de l'estriol non conjugué (uE3), de la PAPP-A (*Pregnancy Associated Plasma Protein A*), plus basses que la normale. Ce fait est mis à profit dans les programmes de dépistage anténatal de la trisomie 21.

En France, la réglementation prescrit le dosage d'au moins deux marqueurs : hCG ou β-hCG et AFP et/ou estriol. Le dosage du PAP-A (marqueur du 1er trimestre de la grossesse) n'est pas prévu.

Le dosage des marqueurs sanguins de trisomie se fait entre 15 et 18 SA. Les résultats sont intégrés dans un calcul de probabilité incluant également âge maternel, poids, tabagisme, antécédents d'anomalies chromosomiques et exprimant la probabilité de porter un enfant trisomique de façon simple, sous forme d'un « risque » : 1/100, 1/300, etc. Le calcul est effectué par un logiciel. En choisissant un seuil de risque de 1/300, on dépiste environ 80 % des trisomiques pour un taux de faux positifs de 5 %.

Lorsque le risque calculé est supérieur à 1/250, un caryotype des cellules fœtales obtenues par amniocentèse ou prélèvement de villosités choriales (PVC) est proposé.

Remarque

L'assurance-maladie rembourse le dosage des marqueurs sériques de trisomie s'il est fait entre 15 et 18 SA. Amniocentèse et caryotype sont intégralement remboursés.

Helicobacter pylori

Helicobacter pylori (Hp) est un bacille spiralé, flagellé, Gram négatif, strictement adapté à la muqueuse gastrique humaine. Sa survie dans l'estomac, un milieu où le pH est < 2, est due à la production d'une uréase qui, en dégradant l'urée du milieu en ammonium et bicarbonates, lui permet d'alcaliniser son environnement immédiat.

Infection à *H. pylori*

L'infection à *H. pylori* est très répandue, plus fréquente dans les pays en voie de développement (80 à 90 % de la population) que dans les pays industrialisés (25 à 30 %). La transmission est interhumaine par voie orale-orale directe, durant la petite enfance. L'infection perdure pendant des décennies, voire toute la vie.
Infectée par *H. pylori,* la muqueuse gastrique développe une forte réaction immunitaire à la fois humorale et locale sous la forme d'une gastrite chronique. Cette gastrite chronique reste d'ordinaire asymptomatique. Toutefois, certains patients développent au cours du temps soit une maladie ulcéreuse (environ 10 % des personnes infectées), soit un cancer gastrique (1 %). L'évolution vers la maladie ulcéreuse est associée à une gastrite antrale ainsi qu'à une hypersécrétion acide. L'évolution vers le cancer gastrique est associée à une pangastrite et à une hyposécrétion acide.

Indications de la recherche d'*H. pylori*

La recherche d'*H. pylori* est recommandée chez les malades ayant un ulcère prouvé ou un lymphome MALT (lymphome de la zone marginale du tissu lymphoïde associé aux muqueuses) à localisation gastrique, lymphome rare mais susceptible de régresser après traitement anti-Hp.
Elle peut être étendue à certains sujets à risque de cancer : patients traités par gastrectomie partielle pour cancer ou suivis pour gastrite atrophique, parents de malades suivis pour cancer gastrique (Maestricht 2005).

Recherche d'*H. pylori*

Le diagnostic de l'infection à Hp se fait à partir des biopsies antrales et fondiques prélevées au cours d'une endoscopie. Il comporte un examen histologique à la recherche d'une gastrite chronique et de bactéries et un test rapide à l'uréase.
La culture des bactéries à partir des biopsies est réalisée dans des laboratoires spécialisés. Le délai de mise en culture ne doit pas excéder 3 ou 4 heures si le prélèvement a été recueilli sur sérum physiologique. Un milieu de transport spécifique (*Portagermpylori*) permet d'allonger ce délai jusqu'à 24 heures. Sur milieux spécifiques, la bactérie pousse en 3 ou 4 jours. Elle est identifiée grâce à ses enzymes et peut faire l'objet d'un antibiogramme.
La PCR – qui a l'avantage d'être moins exigeante quant aux conditions de transport – peut aussi être utilisée à partir d'un broyat de biopsie.

Méthodes non invasives

La culture, difficile, n'étant pas réalisée en routine, les résultats des biopsies sont confirmés par des tests non invasifs, réalisables dans tout laboratoire : sérologie ou test respiratoire à l'urée marquée au ^{13}C.

Test respiratoire à l'urée marquée (TRU)

Ce test repose sur l'activité uréasique d'*H. pylori* qui hydrolyse l'urée en ammoniac et gaz carbonique. Il consiste à faire ingérer au patient, dans un peu de liquide, de l'urée marquée au ^{13}C, un isotope stable, non radioactif, utilisable sans autorisation spéciale, puis à détecter le CO_2 marqué dans deux échantillons d'air expiré recueillis dans des tubes à essais, l'un avant, l'autre 30 minutes après la prise d'urée.
Le test est positif si le deuxième échantillon contient plus de 6 % de gaz carbonique que le premier.
Le TRU peut être utilisée en première intention chez un patient refusant la fibroscopie ou chez l'enfant. Il permet de s'assurer du succès du traitement 4 semaines après son arrêt (il est souvent faussement négatif dans les 3 semaines qui suivent le traitement).

Sérologie

Des tests en Elisa reconnaissent la réponse anticorps (de classe IgG) à l'infection. Mais il n'est pas recommandé de se contenter d''une sérologie sans gastroscopie chez un patient douloureux ou dyspéptique. En revanche, une sérologie initiale est indiquée en cas de gastrite atrophique ou d'ulcère Hp-négatifs. Après traitement antibiotique, la sérologie reste généralement positive plusieurs années après la disparition d'*H. pylori*.

Suivi du traitement

Le traitement fait appel à une trithérapie de 7 jours associant amoxicilline (ou métronidazole en cas d'allergie aux bêtalactamines), clarithromycine et un inhibiteur de la pompe à protons à double dose. L'éradication est obtenue dans 80 à 90 % des cas. Elle doit être contrôlée par des TRU effectués 4 et 12 mois après l'arrêt du traitement. Des tests de résistance sont indiqués en cas d'échec.

Remarque

Le kit nécessaire au test respiratoire à l'urée (*Heli-kit* ou *Helicobacter test INFAI*) est vendu en pharmacie. Le patient l'achète et se présente ensuite au laboratoire.

Hémoculture

Pratiquée chez tout patient présentant des signes évocateurs de septicémie, d'endocardite ou d'infection grave, l'hémoculture se donne pour objet la recherche de bactéries dans le sang, ce qui témoigne d'une bactériémie ou d'une septicémie (bactériémie + syndrome infectieux).
Pour avoir quelques chances de succès, les hémocultures doivent être faites au début de la maladie, avant la réponse anticorps et avant tout traitement antibiotique.

Précautions de prélèvement

Prélèvement par ponction veineuse directe d'une veine périphérique, éventuellement d'une chambre implantable ou dans une voie veineuse centrale (associer alors une ponction veineuse périphérique). Éviter de prélever dans un cathéter.
Les performances d'une hémoculture dépendent largement du volume de sang prélevé. Il est recommandé de prélever au moins 10 mL de sang (entre 10 et 30 mL) chez l'adulte, 5 mL chez l'enfant, 2 mL chez le nouveau-né.
Il n'existe pas de consensus sur le nombre d'hémocultures à pratiquer. Trois hémocultures semblent suffisantes chez l'adulte sauf en cas de suspicion d'endocardite où les hémocultures peuvent être plus nombreuses. Chez le nouveau-né, il est admis qu'une seule hémoculture est suffisante pour dépister les infections néonatales. L'augmentation du nombre d'hémocultures augmente les risques de faux positifs. Après un premier train d'hémocultures celles-ci ne sont répétées que si la fièvre reprend après une apyrexie de plus de 48 heures, ou si elle persiste avec apparition d'une nouvelle localisation infectieuse.

Technique

Après une désinfection cutanée correcte à base d'alcool et d'iode, le sang est recueilli dans des flacons contenant des milieux aérobie et anaérobie adéquats.
Dans les laboratoires ne disposant pas d'automates d'hémoculture, les flacons, conservés à l'étuve à 37 °C, sont examinés chaque jour. Des repiquages sur des milieux choisis en fonction des données cliniques et des résultats d'un premier examen au microscope après coloration de Gram permettent ensuite l'identification du germe.
Les automates d'hémocultures qui utilisent des flacons contenant des milieux de culture perfectionnés, et assurent une agitation continuelle des flacons ainsi qu'une lecture automatique toutes les 10 minutes fondée sur la mesure du CO_2 produit par le métabolisme bactérien, permettent des réponses plus rapides et plus fiables.
La plupart des hémocultures poussent en moins de 48 heures (coques, bacilles Gram négatif). Après 7 jours, il est possible de rendre un résultat négatif. Ce délai peut être abaissé à 5 jours avec un automate sauf en cas de recherche de germe à croissance lente (brucelles, légionelles, champignons filamenteux) ou de suspicion d'endocardite (dans ce dernier cas, attendre 3 semaines).

Résultats

Lorsque plusieurs hémocultures sont positives avec une même bactérie manifestement pathogène, le diagnostic de septicémie peut être porté. Les germes les plus fréquemment isolés sont les staphylocoques (*aureus epidemitis* et coagulase (–)), les streptocoques et entérocoques, les colibacilles. *Pseudomonas*, *Klebsielles*, anaérobies et levures sont moins fréquemment rencontrés.

Certaines bactéries comme *Staphylococcus epidermidis* peuvent contaminer les hémocultures. Si plusieurs hémocultures sont positives à ce germe mais non toutes, il convient de discuter une souillure. Des germes comme les corynebactéries, *Micrococcus spp*, *Bacillus sp*, sont habituellement des contaminants. Lorsqu'une seule hémoculture est positive : il s'agit *a priori* d'une souillure, sauf pour certaines bactéries (*Neisseria*, *Brucella*, *Salmonella*).

Lorsque toutes les hémocultures sont négatives, le diagnostic de septicémie est peu probable mais ne peut être totalement écarté car les causes d'échec sont nombreuses : traitement antibiotique préalable, ensemencement par une quantité de sang inadéquate, faible relargage des germes dans le sang circulant.

Hémoglobine (Hb)

L'hémoglobine, qui donne au sang sa couleur rouge, est une protéine ayant la propriété de fixer, transporter et délivrer l'oxygène indispensable à la vie.
Elle est constituée de deux globines α et de deux globines β liées entre elles et renfermant chacune un « hème » contenant du fer.

Valeurs usuelles

- Homme : 13 à 18 g/dL.
- Femme : 12 à 16 g/dL.
- Femme enceinte (début 2e trimestre) : 10,5 à 14 g/dL.
- Enfant de plus de 2 ans : 12 à 16 g/dL.
- Nouveau-né : 14 à 20 g/dL.

Clinique

Anémies

Une anémie se définit par une baisse de l'hémoglobine au-dessous de 14 g/dL chez le nouveau-né, 13 g/dL chez l'homme, 12 g/dL chez la femme et l'enfant, 10,5 g/dL chez la femme enceinte de plus de 3 mois.
Une anémie peut être, selon le volume des globules rouges, microcytaire (VGM < 80 fL), macrocytaire (VGM > 100 fL) ou normocytaire (VGM entre 85 et 95 fL). Elle est qualifiée de régénérative lorsque la moelle osseuse est capable de la compenser (réticulocytes > 150 G/L) ou arégénérative (réticulocytes < 100 G/L) dans le cas contraire.
Les principales causes d'anémies sont les carences (en fer, en folates, en vitamine B12), les excès de destruction (hémolyses), les défauts de production (insuffisances médullaires).

Polyglobulies

L'hémoglobine est augmentée dans les polyglobulies. Toutefois, le diagnostic de polyglobulie est porté non sur le chiffre de l'hémoglobine mais sur une augmentation de l'hématocrite supérieure à 50 % chez la femme, à 54 % chez l'homme (une anémie s'évalue sur l'hémoglobine, une polyglobulie sur l'hématocrite). On distingue les polyglobulies primitives ou maladies de Vaquez les plus rares et les polyglobulies secondaires dont la plus fréquente reste la polyglobulie du fumeur.

Hémoglobine (diagnostic des anémies)

L'anémie est une diminution de l'hémoglobine au-dessous de 13 g/dL chez l'homme, 12 g/dL chez la femme et l'enfant, 10,5 g/dL chez la femme enceinte de plus de 3 mois. Cette définition n'est valable que si le volume plasmatique est normal. S'il est augmenté (grossesse, insuffisance cardiaque, hypersplénisme, hypergammaglobulinémies importantes), la baisse de l'hémoglobine traduit simplement une dilution : fausses anémies « dilutionnelles ».

Une anémie est macrocytaire lorsque le VGM excède 100 fL, microcytaire lorsqu'il est inférieur à 80 fL (70 fL avant l'âge de 2 ans) et normocytaire lorsque le VGM s'inscrit entre 85 et 95 fL.
Une anémie est régénérative lorsque les réticulocytes sont > 150 G/L, arégénérative lorsqu'ils sont < 100 G/L.

Il y a trois catégories d'anémies : les anémies microcytaires, les anémies régénératives, les anémies non microcytaires arégénératives.
Lorsque l'anémie est microcytaire, le diagnostic est orienté par les marqueurs du cycle du fer.
Lorsqu'elle est régénérative, elle évoque avant tout une anémie hémolytique et le test de Coombs est l'examen principal.
Si elle est arégénérative, le myélogramme est l'étape essentielle du diagnostic.

Anémies microcytaires (VGM < 80 fL chez l'adulte)

Une anémie microcytaire est toujours due à une synthèse insuffisante de l'hémoglobine, qu'il s'agisse d'un défaut de synthèse de l'hème faute de fer, ou d'une anomalie de synthèse des protéines de la globine.

Anémies microcytaires avec fer sérique bas < 10 µmol/L

Carence martiale

Une carence martiale est souvent évoquée dès l'anamnèse. En cas de carence martiale, la synthèse hépatique de la transferrine (la protéine de transport du fer) augmente : la capacité totale de fixation de la transferrine (CTFT) est élevée > 70 µmol/L. Le coefficient de saturation de la transferrine (CST) est bas. La ferritine (qui est la protéine de mise en réserve du fer) est basse, < 10 µg/L. La baisse de l'hémoglobine peut être importante < 6 g/dL.
La cause habituelle de la carence martiale (90 % des cas) est l'hémorragie distillante. Il faut donc rechercher, chez l'homme et la femme ménopausée, une hémorragie digestive, souvent cancéreuse, chez la femme jeune une hémorragie génitale. Si l'hémorragie n'est pas reconnue dès l'interrogatoire, il faut faire rapidement une fibroscopie gastrique puis une coloscopie. Les autres hémorragies chroniques (urinaires, ORL) sont rarement en cause.
Les carences martiales d'apport sont rares. Elles s'observent chez les végétariens stricts (végétaliens), chez les jeunes filles en proie à l'anorexie mentale, chez les patients ayant un grêle « court » ou une maladie cœliaque, chez les femmes ayant eu des grossesses répétées et rapprochées.

Inflammation

Au cours des états inflammatoires prolongés, qu'il s'agisse de rhumatismes inflammatoires, de connectivites ou de cancers, une anémie est fréquente, d'abord normocytaire normochrome, puis progressivement microcytaire par déviation du fer vers les macrophages, ce qui diminue la quantité de fer délivrée aux érythroblastes.

L'inflammation diminue la synthèse de la transferrine et augmente celle de la ferritine. La CTFT est basse < 50 µmol/L. Le coefficient de saturation (CSS) est normal. La ferritine est normale ou augmentée > 800 µg/L (mais ce dosage est difficile à interpréter, la ferritine étant augmentée par l'inflammation).

Anémies microcytaires avec fer sérique normal

Une anémie microcytaire avec un bilan ferrique normal invite à rechercher une thalassémie (ou une hémoglobine anormale HBC, E, Lepore).

- Chez l'adulte originaire du bassin méditerranéen, on recherche une β-thalassémie hétérozygote. Généralement asymptomatique, elle donne une hémoglobine peu diminuée (10-12 g/dL) une microcytose (65 à 70 fL) et une « pseudoglobulie » microcytaire (GR de 6 à 7×10^9/L). L'électrophorèse de l'hémoglobine montre une augmentation modérée de l'hémoglobine A2 (> 3,5 %) et, dans un tiers des cas, une hémoglobine F augmentée.
- Chez l'adulte originaire d'Afrique du Sud, du Sahara, de l'Asie du Sud-Est ou de Chine, est suspectée une α-thalassémie hétérozygote se traduisant par une microcytose (65 à 70 fL) avec une anémie très modérée. L'électrophorèse de l'hémoglobine est normale.

Anémies régénératives (réticulocytes supérieurs à 150 g/L)

Il y a deux causes d'anémie régénérative : l'hémorragie aiguë et l'hémolyse.

Saignements et réparations d'anémie

Une anémie régénérative survient 48 heures après les saignements aigus qui sont facilement reconnus s'ils sont extériorisés, plus difficilement lorsqu'ils restent occultes.

Une réticulocytose accompagne également la réparation d'une anémie traitée (transfusion, perfusion d'érythropoïétine, injection de vitamine B12, etc.) ou les sorties de chimiothérapies. L'anémie peut être normocytaire ou, si elle est très régénérative, macrocytaire.

Anémies hémolytiques

En dehors de ces deux cas, suites d'une hémorragie aiguë ou réparation d'une anémie de cause centrale, l'anémie régénérative est une anémie hémolytique. Une anémie hémolytique se reconnaît à l'élévation de la bilirubine non conjuguée (hémolyse tissulaire), à la baisse de l'haptoglobine (hémolyse intravasculaire) et l'augmentation des LDH (témoin de la gravité).

De nombreuses hémolyses surviennent dans un contexte clinique évocateur : septicémie, paludisme, morsure de serpent, intoxication aiguë professionnelle ou alimentaire (champignons). Il en est de même des anémies constitutionnelles comme la sphérocytose héréditaire de Minkowski Chauffard, reconnue dans deux tiers des cas dès la première année de vie devant un ictère, une splénomégalie et un contexte familial (la transmission est autosomique dominante dans 80 % des cas).

En dehors de ces situations cliniques évidentes, le diagnostic d'une hémolyse repose sur le test de Coombs direct (voir p.349).

Anémies immunes

Le test de Coombs permet de reconnaître les anémies hémolytiques immunes.

- Les unes sont aiguës, compliquant une infection virale chez l'enfant (rougeole, rubéole, primo-infection à CMV, MNI) ou une pneumonie à mycoplasme (IgM anti-I ou IgG anti-P) chez l'adulte.
- Les autres sont subaiguës ou chroniques. Il faut éluer l'anticorps auto-immun et préciser sa nature biochimique (IgG, IgM, complément), ainsi que sa spécificité (anti-I, anti Rhésus, anti-P) :
  - les anémies hémolytiques à anticorps de classe IgG, anti-Rhésus (anticorps « chauds ») sont les plus fréquentes. Une fois sur deux, elles sont secondaires à une hémopathie lymphoïde (LLC, lymphome) ou à une connectivite (LED, sclérodermie) ;
  - les anémies à anticorps de classe IgM, anti-I (anticorps « froids ») se voient dans la maladie de Waldenström et sont responsables de la maladie des agglutinines froides (voir page 313 RAI et page 15, agglutinines froides) ;
  - les anémies à anticorps de type complément isolé font rechercher en priorité un médicament immuno-allergisant.

Anémies non immunes

Une hémolyse non immune fait rechercher

- une enzymopathie, notamment un déficit en G6PD souvent révélé par la prise d'un médicament, par le dosage de l'enzyme sur le culot globulaire ;
- une anomalie de l'hémoglobine : drépanocytose homozygote ou doublement hétérozygote (faire une électrophorèse de l'hémoglobine) ;
- une elliptocytose (rare en Europe), une schizocytose des prothèses valvulaires et des cancers métastasés par un examen attentif du frottis sanguin.

Anémies non microcytaires arégénératives

Les anémies arégénéraives ou centrales ou médullaires s'observent lorsque la moelle fonctionnelle manque de substrats (folates, B12, etc.) ou lorsque les cellules médullaires sont incompétentes ou trop peu nombreuses. Leur diagnostic repose souvent sur le myélogramme.

Avant de faire un myélogramme

Écarter une maladie générale.

Toutefois, avant de faire un myélogramme, il faut écarter les anémies survenant dans le cadre d'une maladie générale.

Une anémie normocytaire (VGM entre 85 et 95 fL et réticulocytes $< 100 \times 10^9$/L) peut survenir en cas :

- d'insuffisance rénale chronique (la créatinine dépasse 150 µmol/L) ;
- d'insuffisance hypophysaire ;
- de rhumatisme inflammatoire chronique.

Si l'anémie est macrocytaire (VGM >100 fL et réticulocytes $<100 \times 10^9$/L), il convient d'écarter :

- un alcoolisme chronique ;
- une hypothyroïdie (maladie souvent méconnue. Penser à doser la TSH) ;

- les suites d'une chimiothérapie (l'anémie peut être très macrocytaire > 120 fL).

Il convient ensuite de rechercher, si l'anémie est macrocytaire :

- une carence en folates par manque d'apport ou trouble de l'absorption, notamment chez un alcoolique, un grand dénutri ;
- une anémie de Biermer, anémie très macrocytaire (VGM > 110 fL) avec neutropénie, thrombopénie, présence d'anticorps antifacteur intrinsèque dans le sérum, vitamine B12 effondrée dans le sang.

Intérêt du myélogramme

En l'absence des causes précédentes, l'analyse de la moelle osseuse est indispensable : il faut faire un myélogramme.

Envahissement médullaire

Seul le myélogramme permet de retenir le diagnostic de leucémie aiguë aleucémique ou oligoleucémique, de myélome, de syndrome myélo ou lymphoprolifératif, de métastases médullaires.

Myélodysplasie

Si, chez un adulte de plus de 50-60 ans, l'anémie est macrocytaire, non mégaloblastique, la moelle riche et bloquée, il s'agit d'une myélodysplasie (anémie « réfractaire » par dysfonctionnement des érythroblastes). Une coloration de Perls distingue alors :

- anémie réfractaire sidéroblastique (ARSI) où l'anémie est isolée, le pourcentage de cellules jeunes de la lignée granuleuse (blastes) < 5 % dans la moelle tandis que le pourcentage de sidéroblastes en couronne dépasse 15 % ;
- et anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB) où l'anémie s'associe à une leucopénie et une thrombopénie et qui se caractérise par la présence, dans la moelle osseuse, d'une lignée granuleuse très riche dont les cellules jeunes (blastes) sont comprises entre 5 et 20 % et d'une dysmorphie des trois lignées.

Moelle pauvre

Lorsque l'anémie est normocytaire, la moelle pauvre ou déserte, le diagnostic d'aplasie médullaire toxique ou idiopathique est le plus probable. Mais si un prélèvement pauvre traduit d'ordinaire une aplasie, il peut aussi être dû à une myélofibrose ou une dilution lors de la réalisation du myélogramme.

Dans les cas douteux, une biopsie médullaire permet de connaître la richesse exacte de la moelle et de confirmer le diagnostic d'aplasie, d'envahissement médullaire, de myélofibrose.

Hémoglobine (électrophorèse de l')

La plupart des hémoglobines (Hb) anormales (mais non toutes) ont une charge électrique différente de celle de l'hémoglobine adulte normale. En soumettant une hémoglobine suspecte à une migration électrophorétique, on peut reconnaître sa migration anormale et découvrir ainsi la cause d'une anémie.
La technique utilisée pour le dépistage est l'électrophorèse sur acétate de cellulose à pH alcalin dans laquelle les hémoglobines migrent vers l'anode. Elle tend à être remplacée par l'électrophorèse capillaire, rapide et automatisable.

Valeurs usuelles

Il y a trois hémoglobines normales : l'hémoglobine fœtale, l'hémoglobine adulte A, l'hémoglobine A2.

- Chez l'adulte, on trouve normalement :
  - HbA : 97 à 98 % ;
  - HbA2 : 2 % ;
  - HbF : < 1 %.
- Chez le nouveau-né : il y a 50 à 80 % d'HbF qui sera progressivement remplacée par l'HbA au cours de la première année (à la fin de la première année < 15 % d'HbF, à 2 ans < 2 %).

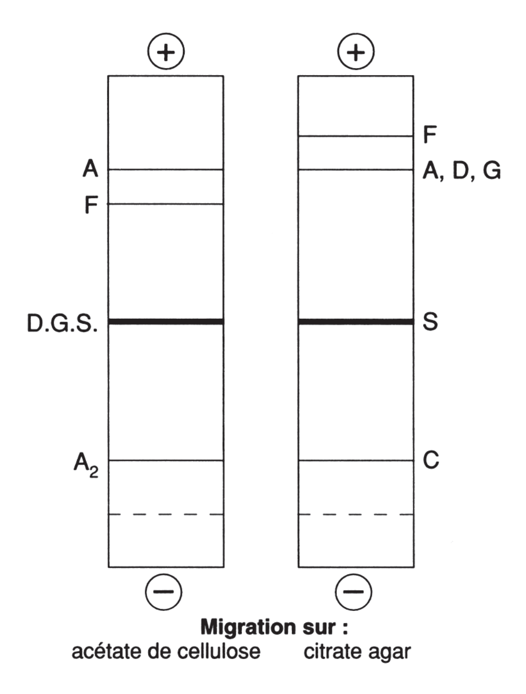
Hémoglobinoses (anomalies de la structure de la globine)

Ces anémies se reconnaissent sur la présence en électrophorèse d'une hémoglobine anormale (HbS dans la drépanocytose, HbC dans l'hémoglobinose C).

Drépanocytose

La drépanocytose est fréquente en Afrique, au Sud du Sahara et aux Antilles. C'est en France la principale hémoglobinopathie rencontrée en pratique médicale.
Elle est due à une mutation du gène codant pour la chaîne β de la globine entraînant la formation d'une hémoglobine mutée l'hémoglobine S (HbS) peu affine pour l'oxygène. L'hémoglobine S, à l'état désoxygéné, se polymérise dans le globule rouge, ce qui déforme les hématies en faucille (drépanocytes), les fragilise (d'où l'anémie) et les rigidifie (d'où les accidents vaso-occlusifs).
La maladie est transmise selon le mode mendélien récessif autosomique.
Les patients hétérozygotes (AS) sont asymptomatiques et n'ont pas d'anémie (sauf en cas d'hypoxie) en raison d'un taux d'HbA suffisant (> 60 %).
Les patients homozygotes (SS) ou les hétérozygotes composites (SC) ont une anémie hémolytique chronique avec une hémoglobine au voisinage de 8 g/dL. Leur croissance, leur scolarité, leurs activités professionnelles sont généralement normales. Mais ils sont exposés à des crises vaso-occlusives douloureuses, abdominales, ostéoarticulaires (nécrose aseptique de la hanche), cérébrales (AVC, occlusion de l'artère centrale de la rétine conduisant à la cécité) ou des corps caverneux (priapisme). À l'électrophorèse de l'hémoglobine, il y a 80 à 90 % d'hémoglobine S, 5 à 20 % d'hémoglobine F. Il n'y a pas d'hémoglobine A.
L'HbS migre sur acétate de cellulose en pH alcalin, entre l'hémoglobine A et l'hémoglobine A2 de la même manière que de nombreux autres mutants (comme D ou G,

voir figure ci-dessous). Il est donc nécessaire, pour bien l'identifier, d'avoir recours à un second critère comme l'électrophorèse sur gel d'agar à pH acide. Dans ce système, HbS se détache nettement.
Ces deux méthodes sont complétées par un test de solubilité (ou test d'Itano) mettant en évidence la polymérisation de l'hémoglobine S qui précipite en présence de dithionite de sodium alors que les autres hémoglobines restent en solution.
La chromatographie liquide haute performance (CLHP) permet d'identifier avec précision l'homozygotie pour l'HbS, l'hétérozygotie composite pour l'HbS et l'HbC (HbSC), l'hétérozygotie composite pour l'Hbs et la b-thalassémie.



Autres hémoglobinoses

L'hémoglobinose C qui ne s'observe que chez les noirs est 10 fois plus rare que la drépanocytose. L'HbC migre plus lentement que la S en gel d'agar à pH acide. De l'anode vers la cathode on trouve donc les HbA, S et C.
L'HbE (dans le Sud-Est asiatique) migre quasiment comme la C. Ces deux dernières hémoglobinoses sont bien tolérées.

Thalassémies (anomalies de la synthèse de la globine)

Elles comprennent les α-thalassémies, où la production de la chaîne alpha de la globine est insuffisante, et les β-thalassémies dues à un défaut de la synthèse de la chaîne bêta.

Bêtathalassémies (défaut de synthèse des chaînes bêta)

Dans les β-thalassémies, fréquentes dans le bassin méditerranéen, se produit une augmentation de la synthèse de chaînes δ ou γ. La présence d'HbF en grande quantité est caractéristique d'une thalassémie majeure (homozygote), une augmentation de l'HbA2 caractéristique des thalassémies mineures (hétérozygotes).
Les formes hétérozygotes sont asymptomatiques, découvertes à l'occasion d'une NFS qui montre une anémie modérée (100 à 130 g/L) microcytaire hypochrome hypersidérémique ou une « pseudoglobulie » microcytaire où le nombre des globules rouges est augmenté et l'hémoglobine normale. Le diagnostic est porté sur l'électrophorèse de l'hémoglobine qui montre une augmentation de l'HbA2, deux fois plus élevée que la normale (entre 4 et 8 % au lieu de 2 à 3,3 %). La formation d'hémoglobine A2 est due au remplacement des chaînes bêta déficientes par des chaînes delta (l'HbA2 est une hémoglobine alpha 2 – delta).
Les formes homozygotes sont graves, réalisant la maladie de Cooley qui débute à la fin de la première année quand la synthèse de chaînes bêta de l'hémoglobine adulte remplace les chaînes gamma de l'hémoglobine fœtale. Elle évolue vers la mort avant la cinquième année en l'absence de traitement et vers la vingtième année avec des transfusions suffisantes. Le nourrisson pâle et subictérique a un visage mongoloïde, une grosse rate, un aspect en poil de brosse des os du crâne à la radiographie. L'anémie microcytaire, hypochrome, hypersidérémique est sévère. À l'électrophorèse, l'hémoglobine F est présente en très grande quantité (50 à 9 8 %). L'HbA est absente dans les β^0-thalassémie (déficit total), présente (5 à 50 %) dans les β^+-thalassémies (déficit partiel).

Alphathalassémies (défaut de synthèse des chaînes alpha)

Les gènes codant pour les chaînes alpha sont au nombre de quatre. La traduction clinique des alpha-thalassémies est différente selon le nombre de gènes alpha défectueux.
La délétion des quatre gènes est incompatible avec la vie.
L'altération de trois gènes sur quatre est responsable d'une maladie à hémoglobine H en Asie du Sud-Est et en Chine. L'anémie microcytaire et hypochrome est plus ou moins sévère. L'hémoglobine H est visible dans les hématies sous forme de précipités en mottes après coloration au bleu de crésyl brillant (corps de Heinz). L'hémoglobine H varie entre 3 et 30 % (elle est instable ; demander au laboratoire de la rechercher dans des conditions ad hoc car elle peut avoir précipité avant la migration électrophorétique).
Les thalassémies mineures ou trait alphathalassémique, très répandues en Afrique noire et en Asie, sont dues à une anomalie de deux gènes. Elles sont asymptomatiques ou, dans les cas les plus sévères, entraînent une anémie microcytaire hypersidérémique bien supportée. Le déficit des chaînes alpha reste modéré et affecte toutes les fractions A, A2, F, de sorte que l'électrophorèse de l'hémoglobine est normale. En médecine du sport, la thalassémie mineure est systématiquement recherchée chez les athlètes car elle perturbe légèrement la distribution de l'oxygène et peut être responsable de moindres performances dans les disciplines d'endurance.
La délétion d'un seul gène est silencieuse.

Hémoglobine glyquée – glycohémoglobine

Le glucose plasmatique se fixe sur toutes les protéines – y compris l'hémoglobine – selon une réaction non enzymatique, la glycation. Cette réaction, dont l'intensité est proportionnelle à la glycémie, est un processus continu qui se poursuit pendant toute la vie du globule rouge.
L'hémoglobine glyquée HbA1c est le produit de la fixation du glucose sur l'extrémité N-terminale des chaînes β de l'hémoglobine A1 qui constitue 98 % de l'hémoglobine chez l'adulte.
HbA1c est stable, reflétant la glycémie moyenne de 3 mois précédents correspondant à la durée de vie moyenne d'un globule rouge : 120 jours. C'est elle qui est mesurée.

Valeurs usuelles

Chez l'adulte sain : 4 à 6 % de l'hémoglobine totale.
Les résultats ne sont modifiés ni par le jeûne, ni par l'exercice physique, ni par la prise récente de glucose.
L'hémoglobine glyquée augmente légèrement avec l'âge.

Clinique

Dépistage du diabète sucré

Le dosage de l'hémoglobine glyquée est maintenant recommandé pour dépister le diabète sucré. Il est plus fiable que celui de la glycémie à jeun qui dépend de la compliance du patient vis-à-vis du jeûne et refléterait mieux le risque de complications vasculaires dues au diabète.
Le seuil retenu par les experts (*American Diabetes Association* et *European Association for the Study of Diabetes)* est de 6,5 %.
Il est recommandé, pour ce dépistage, de ne pas demander à la fois un dosage de l'hémoglobine glyquée et un dosage du glucose à jeun (ou post-charge glucosée).

Contrôle du diabète sucré

La Haute autorité de santé propose de doser l'hémoglobine glyquée tous les 4 mois dans les DNID. L'objectif est de se tenir le plus près possible des taux du sujet normal, c'est-à-dire de rester en dessous de 7 %. « Soyez sous le sept » recommendent les diabétologues.

Lorsque le diabète est mal équilibré, les taux d'hémoglobine glyquée se situent entre 8 et 12 %. Lorsque l'HbA1c est > 8 % à deux prélèvements successifs, il est recommandé de modifier le traitement.

Remarques

1. Le vieux terme d'hémoglobine glycosylée est impropre car il fait référence à une réaction enzymatique.
2. L'insuffisance rénale majore l'hémoglobine glyquée.
3. Le dosage de l'hémoglobine A1c est impossible chez les patients atteints d'une hémoglobinopathie homozygote qui n'ont pas d'hémoglobine A1.
4. L'hémoglobine glyquée est difficile à interpréter chez les patients porteurs d'une hémoglobinopathie à l'état hétérozygote, chez lesquels le pourcentage d'hémoglobine A1 est diminué. Préférer le dosage de la fructosamine.

Hémogramme

voir Numération – Formule sanguine

Hépatite virale A

L'hépatite A est devenue rare en France. Elle est plus souvent contractée à l'étranger. Dans sa forme classique, elle se traduit par un ictère cytolytique précédé d'un syndrome grippal.
L'évolution est bénigne dans l'immense majorité des cas mais une hépatite fulminante est toujours possible.
Le diagnostic d'hépatite A est porté sur la présence, dans le sérum, d'anticorps anti-HAV de classe IgM mis en évidence en Elisa. Ces anticorps, détectables dès les premiers signes cliniques, persistent 2 à 3 mois.
Après la guérison clinique, il n'est pas nécessaire de rechercher des anticorps anti-VHA puisque l'hépatite A ne passe pas à la chronicité.
Avant de vacciner un adulte de plus de plus de 30 ans, il est recommandé de rechercher des anticorps d'anticorps IgG anti-HAV car, à cet âge, 75 % des adultes ont fait une forme inapparente et il est inutile de les vacciner. Après vaccination, il est inutile de contrôler l'immunisation par une recherche des Ac.

Hépatite virale B

L'hépatite B (HB) est peu fréquente en France (150 nouveaux cas par an, la moitié liée à une contamination sexuelle). Mais elle est dangereuse, pouvant évoluer vers la chronicité, la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.
Le diagnostic repose sur la détection en Elisa, d'antigènes viraux ou de leurs anticorps, l'apparition des anticorps entraînant la disparition des antigènes.

L'antigène viral HBs (HBsAg) est une protéine d'enveloppe (« s » pour surface).
La présence de l'antigène HBs dans le sérum est synonyme d'infection en cours, quelle soit aiguë ou chronique. La présence d'anticorps anti-HBs permet en revanche d'affirmer que l'infection est éteinte (ou que le sujet est immunisé après une vaccination).
L'antigène C est un antigène de capside (« c » pour « cœur ») qui n'est pas exprimé dans le sang. Seule la présence d'anticorps anti-c est mise en évidence. Elle signifie que le patient a eu un contact avec le virus (un vacciné n'a pas d'anticorps anti-HBc).
L'antigène HBe, associé à la capside, n'est retrouvé dans le sang que tant qu'HbsAg est présent et que persiste une réplication virale. L'apparition d'anticorps anti-HBe marque la fin de la réplication virale.

Précautions de prélèvement

Il est indispensable d'observer les précautions standards recommandées en cas de contact possible avec du sang infectant :

- mettre des gants ;
- ne jamais recapuchonn.er une aiguille, ni la séparer de sa seringue ou de son tube ;
- garder à proximité le conteneur où sera jeté le matériel.

Hépatite aiguë

Une hépatite B aiguë se reconnaît à la présence dans le sérum de l'antigène HBs (qui atteste d'une infection en cours par le VHB) et d'anticorps anti-HBc de classe IgM (apparaissant très précocement et persistant à un titre élevé pendant toute la phase aiguë).
À ce stade, l'ADN du VHB est très élevé dans le sérum mais sa recherche n'est pas nécessaire au diagnostic.

Guérison

En cas de guérison (90 % des adultes non immunodéprimés), l'Ag HBs disparaît et fait place à des anticorps anti-HBs de classe IgM puis de classe IgG qui persistent durant des années.
L'antigène HBe disparaît également, remplacé par des anticorps anti-HBe indiquant la fin de la réplication virale.
Chez le sujet guéri, il ne subsiste donc plus que des Ac anti-HBs, des Ac anti-HBc de classe IgG, et des Ac anti-HBe.

Hépatite chronique

Une fois sur dix chez l'adulte, presque toujours chez l'enfant né de mère infectée, l'hépatite passe à la chronicité.
L'hépatite est dite chronique lorsque l'antigénémie HBs persiste sur deux prélèvements à 6 mois d'intervalle. Le diagnostic d'hépatite chronique est alors affirmé par la présence de l'antigène HBs associé à des anticorps anti-HBc de classe IgG ou totaux.
L'absence de séroconversion HBe/Ac-anti-HBe (la persistance de l'antigène HBe) indique une réplication virale active et une forte contagiosité. La mesure de la virémie est indispensable.
Pendant une première phase de *tolérance immunitaire* qui dure plusieurs années, la réponse immunitaire reste faible et les lésions hépatiques discrètes. La cytolyse (jugée sur les aminotransférases) est modérée. La réplication virale est intense avec des virémies supérieures à 10^8 ou 10^9 copies d'ADN/mL.
Après plusieurs années (1 à 15 ans) au cours desquelles persiste l'antigène HBs, survient une phase de *réaction immunitaire* : l'augmentation de la réponse immunitaire entraîne une diminution de la virémie qui reste toutefois $> 10^5$ copies d'ADN/mL, les aminotansférases augmentent et des lésions inflammatoires intrahépatiques se développent. À la longue, le conflit immunitaire est à l'origine de lésions hépatiques fibrosantes recherchées par ponction-biopsie ou par la mesure des marqueurs sériques de la fibrose (*Fibrotest*). L'évolution peut se faire vers la cirrhose.
Parfois l'anticorps anti-HBe remplace l'antigène HBe tandis que se produit un pic d'aminotransférases. Cette « hépatite de conversion HBe » marque l'entrée dans une troisième phase dite *non réplicative ou de portage inactif du virus.* Les aminotransférases sont normales. Le patient reste HBs positif mais l'antigène HBe n'est plus détecté et l'ADN viral reste $< 10^5$ copies/mL. Le virus est toujours présent dans les hépatocytes de sorte que persiste le risque de carcinome hépatocellulaire si une fibrose hépatique s'est constituée au cours de la phase d'hépatite chronique.
Des *réactivations* sont possibles, souvent sévères, marquées par une réascension des aminotransférases, un ADN VHB $> 10^5$ copies/mL, et un retour à la positivité de l'antigène HBe. Ce dernier peut rester négatif, traduisant l'apparition d'un VHB variant (mutant pré-C) incapable d'exprimer l'antigène HBe.

Dépistage de l'hépatite dans l'entourage

Il est nécessaire de dépister l'hépatite B (Ag HBs, Ac anti-HBc) chez les partenaires sexuels des patients atteints d'hépatite et chez les personnes vivant sous le même toit. Il faut les vacciner s'ils n'ont pas de marqueurs d'infection.

Vaccination

Le statut immunitaire avant vaccination est évalué par la détection des anticorps anti-HBc totaux et des anticorps anti-HBs. Un patient ayant fait une hépatite B a les deux types d'anticorps anti-HBs et anti-HBc.
L'efficacité d'une vaccination contre l'hépatite B est évaluée par le dosage quantitatif des anticorps anti-HBs ; l'OMS a fixé le seuil protecteur à 10 UI/L.

Prévention de la contamination mère-enfant

La recherche de l'antigène HBs est obligatoire chez la femme enceinte à partir du 6e mois de grossesse. Le virus B ne provoque ni embryopathie, ni fœtopathie, mais expose l'enfant à un risque élevé d'hépatite chronique.

Si HBs est présent chez la mère, il faut injecter au nouveau-né des immunoglobulines spécifiques dans les 12 heures suivant l'accouchement, répéter l'injection un mois plus tard et pratiquer une vaccination. L'immunisation de l'enfant doit être vérifiée par le dosage des anticorps anti-HBs un mois après le rappel effectué à 1 an.

Co-infections

Lorsque l'Ag HBs est présent, il convient de rechercher systématiquement par sérologie une infection par le virus de l'hépatite D et (avec l'accord du sujet) une infection à VIH.

Hépatite virale C

L'hépatite C (HC) se transmet habituellement par le sang. Le risque transfusionnel est devenu faible depuis 1991 mais l'hépatite C reste fréquente chez les héroïnomanes (70 % d'entre eux seraient infectés). Habituellement asymptomatique, elle passe fréquemment à la chronicité. La sévérité des formes chroniques est variable mais certaines se compliquent de cirrhose et d'hépatocarcinome.

Précautions de prélèvement

Il est indispensable d'observer les précautions standards recommandées en cas de contact possible avec du sang infectant :

- mettre des gants ;
- ne jamais recapuchonner une aiguille, ni la séparer de sa seringue ou de son tube ;
- garder à proximité le conteneur où sera jeté le matériel.

Diagnostic de l'hépatite C

Le diagnostic d'hépatite C est porté sur la mise en évidence en Elisa d'anticorps IgG anti-VHC. Les tests actuels (de quatrième génération) ont une excellente sensibilité (97 %) et une spécificité très étroite (de l'ordre de 99 %). Il est sage de les répéter pour éviter les erreurs d'échantillons mais la pratique (jadis systématique et toujours réglementaire) d'un test immunoblot type RIBA en cas de réponse négative est devenue inutile. Leur sensibilité reste satisfaisante chez les hémodialysés ou les sujets infectés par le VIH, en l'absence d'immunodépression profonde.
Si la sérologie anti-VHC est positive, une recherche de l'ARN viral par un test qualitatif (PCR) est effectuée. La présence de l'ARN du VHC confirme définitivement le diagnostic. Si la sérologie est négative, une détection qualitative de l'ARN viral peut être demandée en cas d'hépatite aiguë ou chez un patient immunodéprimé. La sensibilité des techniques aujourd'hui utilisées va de 10 UI/mL (TMA) à 50 UI/mL (RT-PCR).
Le génotype du VHC peut être déterminé en Elisa par la mise en évidence d'anticorps spécifiques, tout au moins chez l'immunocompétent (la sensibilité du test est moins bonne chez les immunodéprimés). Les virus de génotype 1 infectent environ 60 % des patients, le génotype 3 environ 25 %, les génotypes 2 et 4 étant plus rares (respectivement 5 et 10 % des patients).

Hépatite aiguë

L'hépatite aiguë C, qui survient plusieurs semaines après le contage, est asymptomatique ou paucisymptomatique dans plus de 90 % des cas. Aussi est-elle rarement reconnue à ce stade. Au cours d'une hépatite aiguë symptomatique, l'hépatite C est recherchée systématiquement au même titre que les autres hépatites virales.
C'est la présence de l'ARN du VHC détectable dans le sérum par PCR qui permet le diagnostic d'hépatite aiguë C car elle est positive dès avant les signes cliniques. Les anticorps anti-VHC, recherchés par un test Elisa, apparaissent plus tardivement parfois plusieurs semaines après le pic des aminotransférases.
En cas de guérison (20 % des cas environ), l'ARN viral devient indétectable. Le titre des anticorps anti-VHC diminue progressivement au fil des années.
Chez la plupart des patients, l'hépatite passe à la chronicité.

Hépatite chronique

L'hépatite chronique C est habituellement asymptomatique (si ce n'est une certaine fatigue). Les aminotransférases sont normales ou peu élevées, fluctuantes. Les γ-GT, la ferritine sont élevées dans les formes sévères. Une cryoglobulinémie mixte, d'ordinaire asymptomatique, est fréquemment détectée. Une thrombopénie est possible. Les anticorps anti-VHC sont présents, et l'ARN viral détecté par une méthode qualitative.

La sévérité de la maladie est évaluée par ponction-biopsie hépatique selon la classification METAVIR qui associe un score de fibrose à un score d'activité nécrotico-inflammatoire ou, à défaut, par deux tests, *Fibrotest* et *Actitest* regroupant plusieurs marqueurs biochimiques proposés en alternative à la ponction-biopsie.

Les indications du traitement, qui n'est pas dénué d'effets indésirables, sont principalement déduites de la sévérité des lésions histologiques modulées par la prise en compte de l'âge, d'éventuelles comorbidités (VIH, alcool), et enfin du génotype viral, la probabilité de guérison étant très grande chez les patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3, beaucoup plus faible chez les autres. La durée du traitement dépend du génotype.

La réponse virologique est évaluée à la fin du traitement par une recherche de l'ARN viral, la persistance de l'ARN viral à l'arrêt du traitement témoignant de son échec. Une recherche négative doit être confirmée 6, 12 et 24 mois plus tard.

En l'absence de traitement, une surveillance avec mesure semestrielle des aminotransférases est instituée. Il n'y a pas lieu (conférence de consensus) de répéter les sérologies, ni les recherches d'ARN viral. Il n'y a pas lieu de quantifier l'ARN du virus.

Transmission mère-enfant

Le diagnostic de transmission de l'infection de la mère à l'enfant repose sur la recherche de l'ARN viral chez le nourrisson entre 12 et 18 mois. Le diagnostic sérologique n'est pas utilisable car les enfants nés de mères infectées par le VHC conservent des anticorps maternels durant plusieurs mois.

Transmission accidentelle

Le diagnostic de transmission accidentelle du VHC par blessure repose sur la recherche de l'ARN viral par PCR, dès la 2e semaine après l'accident.

HLA (détermination du phénotype HLA) (groupage HLA)

Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) ou système HLA (*Human Leukocyte Antigens*) est un ensemble de glycoprotéines membranaires présentes à la surface des cellules et codées par des gènes situés sur le bras court du chromosome 6.

- Les molécules HLA de classe I, molécules A, B, C, sont portées par les membranes de toutes les cellules nucléées : elles présentent les peptides d'origine microbienne, tumorale, ou venus d'un greffon, au lymphocyte T CD8 « tueur » chargé de supprimer les cellules infectées.
- Les molécules HLA de classe II, molécules DR, DQ, DP, sont exprimées par les lymphocytes B, les macrophages et les cellules dendritiques. Elles présentent les peptides au lymphocyte T CD4.

Les gènes codant pour ces molécules comportent de nombreux variants ; le système est polyallélique (plus de 700 allèles). Les 6 loci étant très proches, les gènes sont hérités en bloc (haplotype). Chaque individu possède, sur ses cellules, un haplotype paternel et un haplotype maternel comportant chacun 1 allèle de chaque type de HLA (il exprime donc 2 molécules de A, de B, de C, etc.).

Les antigènes HLA de classe I sont déterminés par une technique de microlymphocytotoxicité, en plaque mettant en présence les lymphocytes du sujet avec des immunsérums spécifiques et du complément de lapin. Les antigènes de classe II sont déterminés par PCR. HLA B27 est recherché en cytométrie de flux sur les lymphocytes du sujet incubés avec des Ac anti-HLA B27 marqués par un fluorochrome.

Clinique

Greffes d'organes

L'appariement HLA favorise la survie du greffon. Aussi la détermination du groupe HLA est-elle un préalable aux transplantations d'organes exigé par l'Établissement français des greffes. Celui-ci est ainsi en mesure de sélectionner les meilleurs receveurs en tenant compte de leur compatibilité avec le greffon successivement dans les systèmes ABO, HLA DR, HLA A et HLA B. Une compatibilité plus grande est retenue en cas de greffe rénale (où la survie du patient peut être assurée par dialyse) que dans les greffes cardiaques, hépatiques ou pulmonaires plus urgentes où la compatibilité HLA n'est pas exigée en routine.

Des anticorps ant-HLA peuvent apparaître après une transfusion ou une grossesse. Chez les patients en attente de greffe d'organe, la recherche d'anticorps anti-HLA potentiellement dirigés contre des antigènes HLA du greffon (donc susceptible de provoquer un rejet) est indispensable.

Greffes de moelle

Les greffes de moelle exigent en revanche un appariement strict pour éviter le rejet du greffon mais aussi la réaction du greffon contre l'hôte (GVH) particuliers à ce type de greffe. En l'absence de donneurs HLA identiques dans la fratrie, des donneurs sont recherchés dans la famille et parmi les donneurs volontaires figurant sur les registres nationaux et internationaux.

Spondylarthrite ankylosante

Il existe une relation étroite entre antigène HLA B27 et spondylarthrite ankylosante, tout au moins dans la population blanche où l'antigène est présent chez 90 % des patients atteints de spondylarthrite alors qu'on ne le retrouve que dans 9 % de la population européenne.

L'intérêt de la recherche d'HLA B27 pour le diagnostic de spondylarthrite ankylosante est discuté. Cette recherche est inutile lorsque la maladie est cliniquement et radiologiquement certaine. Elle peut être utile dans les cas douteux en sachant qu'une recherche négative n'exclut pas le diagnostic.

Un phénotype HLA B27 est également retrouvé avec une fréquence supérieure à celle de la population générale, dans les arthrites réactionnelles (Are) associées à une conjonctivite, une cervicite ou une urétrite (80 %), les arthrites réactionnelles de la rectocolite hémorragique ou de la maladie de Crohn (70 %), les rhumatismes axiaux du psoriasis (60 %).

Polyarthrite rhumatoïde

L'appartenance au groupe HLA DR4 est un élément important du dignostic biologique de la polyarthrite rhumatoïde.

Autres pathologies

Dans les autres affections, le typage HLA a rarement un intérêt diagnostique. On connaît les relations entre HLA B51(5) et la maladie de Behçet, entre HLA A3, et HLA B27 ou B14 et l'hémochromatose, entre HLA B8 et dermatite herpétiforme, HLA DR3 et glomérulonéphrite extramembraneuse, HLA B14 et déficit en 21-hydroxylase.

Remarque

Le typage HLA en vue d'une greffe d'organe ou d'une exclusion de paternité est réservé à des laboratoires agréés qui sont les seuls à disposer des panels de cellules et des anticorps spécifiques nécessaires. Le résultat ne peut être adressé qu'au médecin prescripteur.

Hormone de croissance, hGH (*human Growth Hormone*)

voir GH

Hydroxycholécalciférol

voir Vitamine D

17-hydroxy-corticostéroïdes (17-OHCS) urinaires

Les stéroïdes hydroxylés en 17 du noyau stérol, retrouvés dans les urines et identifiables par la réaction de Porter et Silber, comprennent divers catabolites urinaires de la cortisone, du cortisol et de son précurseur, le désoxycortisol. Ces catabolites représentant entre 30 et 50 % des hormones produites, leur dosage permet de se faire une idée de la fonction surrénale.

Précautions de prélèvement

Recueillir les urines de 24 heures sur 2 mL de Merseptyl. Réaliser simultanément un dosage de la créatinine urinaire afin de contrôler la validité du recueil.

Valeurs usuelles

- Homme : 8 à 22 µmol/L (4 à 8 mg/24 h).
- Femme : 5 à 16 µmol/L (2,5 à 6 mg/24 h).
- Enfant de moins de 10 ans : 3 à 8 µmol/L (1 à 3 mg/24 h).

Facteurs de conversion :

- mg × 2,76 = µmol ;
- µmol × 0,36 = mg.

Clinique

Une excrétion des 17-hydroxy-corticostéroïdes inférieure à 2 mg traduit une insuffisance corticosurrénale.

Une élévation franche non freinable par le test à la dexaméthasone faible (2 mg de dexaméthasone pendant 2 jours) traduit un hypercortisolisme.

Une élévation modérée peut s'observer chez l'obèse car l'élimination des 17-OHCS est fonction du poids corporel. Elle n'a pas de signification pathologique.

Remarque

Ce dosage tend à être supplanté par ceux du cortisol plasmatique et du cortisol libre urinaire (FLU, voir p. 107).

Immunofixation

L'immunofixation a remplacé l'immuno-électrophorèse pour identifier les immunoglobulines monoclonales. Elle est plus rapide, plus sensible, plus facile à interpréter, en partie automatisable.

Technique

Une immunofixation se réalise sur un gel où sont prédéfinies des pistes de migration sur lesquelles sont déposés les échantillons. Après électrophorèse, les différentes pistes sont incubées en présence d'anticorps monospécifiques. Le point de rencontre de l'immunoglobuline et de son anticorps se traduit pare une bande étroite facile à identifier après coloration.
Une vingtaine de protéines peuvent être isolées. Les principales sont l'albumine, l'α-1-antitrypsine, l'haptoglobine, la transferrine, les immunoglobulines IgA, IgM et IgG.

Clinique

En pratique, l'immunofixation est utilisée pour identifier une immunoglobuline (Ig) monoclonale (synthétisée par un seul clone plasmocytaire), déterminer sa classe (chaîne lourde) et son type (chaîne légère). Une immunoglobuline monoclonale peut être recherchée en présence de signes cliniques évocateurs de myélome ou de maladie de Waldenström, après la découverte fortuite d'un pic étroit à l'électrophorèse standard ou systématiquement recherchée dans le cadre d'une prolifération lymphoïde ou plasmocytaire. La nature monoclonale est affirmée sur l'aspect de précipitation en bande étroite, la diminution des autres Ig et la présence d'une seule chaîne légère, kappa ou lambda.

Ig monoclonales malignes

Dans le myélome, l'immunoglobuline monoclonale est le plus souvent une IgG (> 65 % des cas), parfois une IgA (20 %) ou une chaîne légère (15 %). Dans la maladie de Waldenström, l'Ig est une IgM. L'exceptionnelle maladie des chaînes lourdes se caractérise par la production d'une Ig monoclonale incomplète formée de chaînes lourdes délétées sans chaînes légères.
Une immunoglobuline monoclonale peut être produite par une leucémie lymphoïde chronique, un lymphome non hodgkinien.

Ig monoclonales « bénignes »

La majorité des Ig monoclonales sont des immunoglobulines monoclonales « bénignes » ou de « signification indéterminée ». Dans ce cas, l'immunoglobuline est < 30 g/L (le plus souvent < 15 g/L), la plasmocytose médullaire est < 10 %, il n'y a pas de chaîne légère dans les urines. Il n'y a pas d'anémie, d'hypercalcémie, de lésions osseuses, ni d'atteinte rénale.

Immunoglobulines

Le sérum normal contient 12 à 18 g/L d'immunoglobulines (Ig), qui correspondent à la multitude d'anticorps susceptibles de réagir contre les antigènes rencontrés au cours de la vie.

Elles sont composées de deux chaînes lourdes identiques appartenant à l'une des cinq classes (ou isotypes) alpha, mu, gamma, epsilon, delta qui définissent la *classe* de l'Ig, et de deux chaînes légères identiques, soit kappa, soit lambda, qui définissent le *type* de l'Ig.

Sécrétées par les cellules B, les immunoglobulines du sérum sont les produits d'une multitude de clones. (Un clone désigne toutes les cellules issues des divisions successives d'un même lymphocyte ayant acquis une spécificité immunologique.) Lorsque, sous des influences diverses, la production de plusieurs d'entre eux est stimulée, il se forme une hypergammaglobulinémie polyclonale. Il arrive aussi qu'un seul clone prolifère : immunoglobuline monoclonale.

Valeurs usuelles dans le sérum

(On peut aussi doser les immunoglobulines dans la plupart des liquides biologiques, les sécrétions, les épanchements.)

Adulte

- IgG : 8 à 16 g/L.
- IgA : 1 à 4 g/L.
- IgM : 0,5 à 2 g/L.

L'IgE est présente en concentration inférieure au mg/L ; l'IgD est pratiquement absente du sérum.

Enfant

Le nouveau-né à un taux d'IgG identique à celui d'un adulte (ses IgG sont d'origine maternelle). Il a des taux très faibles d'IgM et d'IgA produites par son propre système lymphoïde. Les IgG disparaissent progressivement, et à 3 mois un nourrisson n'a plus d'IgG. Le taux des IgG de l'adulte n'est à nouveau atteint chez l'enfant que vers 3 ans ; celui des IgA vers 8 ans ; celui des IgM à la fin de la 1re année.

Clinique

Immunoglobulines monoclonales

Elles sont dues à la prolifération d'un clone produisant un anticorps en quantités abondantes au point que cette immunoglobuline devient individualisable sous la forme d'un pic étroit dans la zone bêta ou gamma à l'électrophorèse. Les clones produisent en même temps des chaînes légères libres monoclonales qui passent dans les urines, constituant la protéinurie de Bence Jones.

Myélome multiple

Le myélome multiple est une prolifération maligne d'un clone plasmocytaire. Ces cellules produisent une immunoglobuline complète de classe IgG dans la majorité

des cas (60 %) ou IgA (20 %) ou incomplète sous forme de chaînes légères qui passent dans les urines (15 %).
Il se révèle par des douleurs osseuses rebelles et insomniantes. Les radiographies montrent des géodes multiples ou une déminéralisation diffuse. La prolifération plasmocytaire est reconnue par le myélogramme (avec caryotype) qui montre une infiltration de la moelle osseuse par des plasmocytes dystrophiques, supérieure à 10 % (critère mineur) ou à 30 % (critère majeur). Les autres immunoglobulines sont diminuées.
Le dosage de l'Ig monoclonale concourt au pronostic :

- un pic d'IgA inférieur à 30 g/L, un pic d'IgG inférieur à 50 g/L, une protéinurie de Bence Jones inférieure à 4 g/24 h permettent de classer un myélome « stade I » ;
- un pic d'IgA supérieur à 50 g/L, un pic d'IgG supérieur à 70 g/L, une protéinurie de Bence Jones supérieure à 12 g/24 h le classent « stade III ».

Les immunoglobulines sont à l'origine de complications. En raison de leur agrégabilité, elles peuvent provoquer un syndrome d'hyperviscosité sanguine nécessitant un traitement d'urgence, surtout les IgA ou les IgG lorsqu'elles sont très abondantes. Leurs chaînes légères peuvent se déposer dans les tissus pour y former de la substance amyloïde, provoquer une insuffisance rénale par précipitation intratubulaire.

Maladie de Waldenström

Cette maladie de l'homme de 50 à 70 ans, « intermédiaire entre LLC et myélome », se révèle par une accélération isolée de la VS > 100 mm ou une anémie hémolytique à agglutinines froides, des hémorragies cutanéomuqueuses, un syndrome d'hyperviscosité sanguine, une neuropathie.
Elle est due à une prolifération lymphoplasmocytaire, ganglionnaire splénique et médullaire, qui produit une Ig monoclonale de type IgM à une concentration sérique dépassant habituellement 10 g/L. Cette IgM est le plus souvent à chaînes légères kappa. Le diagnostic est assuré par le myélogramme qui montre une prolifération lymphoplasmocytaire B et l'immunofixation qui met en évidence l'IgM monolonale.

Immunoglobulines monoclonales dites bénignes

La présence d'une immunoglobuline monoclonale n'est pas synonyme de malignité du clone lymphocytaire. La plus grande sensibilité des méthodes de détection actuelles a multiplié les découvertes d'immunoglobulines monoclonales « bénignes ».
Elles sont généralement peu augmentées (IgG < 20 g/L, IgA < 10 g/L). Les autres immunoglobulines polyclonales sériques sont normales ou peu diminuées.
Elles peuvent accompagner des connectivites, des hépatites chroniques. Le plus souvent elles sont isolées, chez des sujets âgés de plus de 50 ans dont la vitesse de sédimentation est élevée : « gammapathie monoclonale de signification indéterminée » (GMSI).
La GMSI affecterait près de 3 % des plus de 50 ans. Certaines se compliquent d'amylose, ou évoluent vers un myélome (ce risque serait d'environ 1 % par an).
Aucun marqueur prédictif de cette évolution n'avait été, jusqu'ici, identifié. Récemment, le rapport des chaînes légères libres kappa/Lambda (normalement compris ente 0,26 et 1,65) a été proposé comme facteur de risque indépendant.

Propriétés de certaines immunoglobulines monoclonales

Une IgG monoclonale peut :

- être cryoprécipitable (voir page 115 Cryoglobulines) ;
- avoir une activité anticorps dirigée contre l'antigène I des érythrocytes (voir page 15 Agglutinines froides et page 101 Test de Coombs) ;
- reconnaître des antigènes phospholipidiques (voir page 46 Anticorps antiphospholipides) ;
- avoir une activité antimyéline et provoquer une neuropathie périphérique (c'est le cas dans le myélome).

Immunoglobulines E (IgE) totales

Les IgE (E pour érythème) sont impliquées dans les états d'hypersensibilité de type immédiat et l'immunité antiparasitaire. Elles sont élevées dans le sérum des patients atopiques.

Valeurs usuelles

Les IgE circulantes sont dosées généralement en Elisa au moyen d'anticorps antichaîne lourde mais beaucoup d'autres méthodes sont utilisables. Leur concentration est très faible. À la différence des autres immunoglobulines, les résultats sont exprimés en unités internationales. Les valeurs généralement admises sont les suivantes :

- chez l'adulte : < 150 kU/L ;
- chez l'enfant de moins de 3 ans : < 40 kU/L. Chez l'enfant, les valeurs augmentent avec l'âge. Elles atteignent les valeurs de l'adulte vers 8-10 ans.

Chez un même sujet, les concentrations connaissent d'importantes variations au cours de l'année

Clinique

Allergie

Chez l'adulte, le dosage des IgE totales est très peu contributif au diagnostic d'allergie car trop peu spécifique.

Le dosage d'IgE totales peut être effectué chez l'enfant de moins de 3 ans lorsqu'on suspecte une maladie atopique sans orientation étiologique précise. Le dosage d'IgE totales n'est pas nécessaire en cas d'allergie alimentaire cliniquement avérée. Le dosage d'IgE totales n'est pas indiqué au-delà de 3 ans.

Autres affections

En dehors de l'allergie, plusieurs affections peuvent être la cause d'une élévation, parfois très importante, des IgE totales. C'est le cas des parasitoses (bilharzioses, filarioses, ascaridiose), de la sarcoïdose, de l'aspergillose pulmonaire, des lymphomes hodgkiniens, de déficits immunitaires très rares comme la maladie de Buckley (eczéma chronique, infections répétées à staphylocoque, IgE élevées).

Immunoglobulines E (IgE) spécifiques

L'allergie IgE-dépendante (immédiate) tient une place importante parmi les maladies allergiques : elle concerne de nombreux asthmes et rhinites, la plupart des allergies alimentaires et aux venins d'hyménoptères, etc. L'identification dans le sérum d'IgE « spécifiques » réagissant à un allergène défini ou à un mélange d'allergènes contribue à l'enquête allergologique.
Les IgE spécifiques sont révélées par mise en contact du sérum du patient avec un ou plusieurs allergènes fixés sur un support, le complexe antigène-anticorps formé étant révélé par un anticorps anti-IgE marqué de différentes façons selon les trousses de dosage.

Tests d'orientation : IgE spécifiques d'un groupe d'allergènes

Ces tests indiquent la présence ou non d'IgE spécifiques d'allergènes présents dans un mélange d'aéroallergènes et/ou de trophallergènes. Ils donnent une réponse qualitative : le test est soit positif, soit négatif, soit douteux. La réponse peut être globale ou détaillée par antigène présent dans le mélange.

Allergie alimentaire

Pour le dépistage de l'allergie alimentaire chez l'enfant de moins de 3 ans, les tests incluent les allergènes les plus fréquemment rencontrés à cet âge : lait, œuf, blé, arachide, poisson, noisette, etc. Chez l'enfant plus grand les tests d'orientation comportent souvent, des trophallergènes associés à des pneumallergènes car la présence d'une sensibilisation à des pneumallaergènes peut orienter vers certains types d'allergie alimentaire. Pour l'adulte, les tests d'orientation de l'allergie alimentaire sont constitués d'un mélange de trophallergènes végétaux (rosacées, ombéliffères, fruits du groupe latex). Ils ont peu d'indication en raison de la grande diversité des aliments d'origine végétale impliqués dans l'allergie alimentaire de l'adulte et de la fréquence des sensibilisations polliniques croisées.

Allergie respiratoire

Les tests de dépistage de l'allergie respiratoire utilisent des mélanges d'aéroallergènes : acariens, poils d'animaux domestiques, moisissures, pollens. Ils sont bien corrélés au diagnostic clinique d'allergie et sont indiqués en cas d'asthme ou de rhinite, quel que soit l'âge du patient.

IgE spécifiques d'un seul allergène, IgE monospécifiques

La recherche d'un anticorps sérique IgE monospécifique est utile pour déterminer la responsabilité d'un allergène lorsque les tests cutanés, qui doivent être privilégiés, ne sont pas possibles (dermatose évolutive) ou ininterprétables (dermographisme, aréactivité cutanée) ou encore lorsque les tests de provocation sont dangereux (certains aliments ou phanères d'animaux). Ils sont également indiqués en cas de discordance entre les résultats des tests cutanés et l'histoire clinique.

Méthodes

La recherche s'effectue par des méthodes automatisables et miniaturisables, dérivées du RAST (*Radio Allergo Sorbent Test*) aujourd'hui abandonné.

Près de 500 allergènes peuvent être testés, acariens, allergènes professionnels, insectes, médicaments, parasites, pollens, la sensibilité et la spécificité des dosages variant d'un allergène à l'autre.
Les résultats sont exprimés de façon différente selon les fabricants. Généralement ils sont donnés en kU/L avec une échelle de correspondance entre les unités et des classes allant de 0 à 5, 6 ou 8 (classe 0 IgE spécifiques indétectables, absence de sensibilité à l'allergène, classe 6 très forte concentration d'IgE, très forte sensibilité à l'antigène).

Interprétation

La présence dans le sérum d'une IgE spécifique d'un allergène donné n'implique pas nécessairement l'existence d'une allergie vis-à-vis de cet antigène ; elle peut être une simple cicatrice immunologique l'indice d'une simple sensibilisation ou traduire une réponse à un autre allergène en cas de réactions croisées
À l'inverse, la négativité du dosage ne suffit pas à exclure la responsabilité de l'allergène, car ces techniques ne mettent en évidence qu'un surplus d'anticorps circulant alors que la majorité d'entre eux sont fixés sur les basophiles ou les mastocytes.
La découverte de valeurs élevées des IgE spécifiques pour l'œuf, l'arachide et le poisson conduisent généralement à une prise en charge allergologique. La diminution progressive des IgE spécifiques au cours d'une désensibilisation est un argument en faveur de son efficacité et un indice utile pour en décider l'arrêt.
Des valeurs seuils d'IgE spécifiques pour le blanc d'œuf, le jaune d'œuf, le lait de vache, l'arachide, le poisson et les fruits à coque ont été proposées afin d'éviter la pratique de tests de provocation orale, ces valeurs seuils étant définies avec une probabilité à 95 % d'avoir un test de provocation positif. Depuis ont été publiées des valeurs seuils très différentes d'une cohorte à l'autre. La Haute autorité de santé conseille de ne pas se fonder sur ces valeurs seuils pour décider d'une éviction alimentaire.

Inflammation (marqueurs de l’)

Plusieurs glycoprotéines sont synthétisées par le foie à la phase aiguë de l’inflammation : la céruloplasmine, la C-réactive protéine, le fibrinogène, l’haptoglobine, l’orosomucoïde.

Elles ont toutes une demi-vie courte de 1 à 4 jours de sorte que leur dosage permet de suivre l’évolution du syndrome inflammatoire.

Le dosage de la CRP (voir page 110) est aujourd’hui le plus pratiqué.

Principales protéines de l’inflammation

Protéines	Valeurs usuelles (g/L)	Délai d’apparition (heures)
CRP	< 0,015	2 à 4
Orosomucoïde	0,5 à 1,5	24
Haptoglobine	0,5 à 1,5	24
Fibrinogène	2 à 4	> 48
Alpha-1-antitrypsine	1,5 à 3	> 48
Ferritine	30 à 280 µg/L	> 48

Remarque

Le « profil protéique » n’apporte aucun renseignement supplémentaire et « Il n’y a pas lieu de le demander chez un patient asymptomatique, sans signes d’appel évocateurs et dont l’examen clinique est normal » (Anaes).

Inhibiteur de la C1-estérase (C1-INH)

L'inhibiteur de la C1 estérase (C1-INH) régule la voie classique d'activation du complément (voir page 97 Complément). En son absence, la voie classique du complément reste activée à l'occasion d'agressions diverses, et le clivage du facteur C4 et du facteur C2 libère des peptides vasoactifs responsables de la formation d'œdèmes sous-cutanés et des muqueuses.

Valeurs usuelles

180 mg/L en moyenne (certains laboratoires expriment les résultats en % de leur normale).

Clinique : angio-œdème

Le déficit en C1-INH est responsable de l'angio-œdème (anciennement dénommé œdème angioneurotique).

La maladie, qui se traduit par des œdèmes à répétition de la peau (œdème de Quincke) et/ou des muqueuses apparaissant brutalement, durant de quelques heures à quelques jours, ou par des crises douloureuses abdominales lorsque les œdèmes atteignent les muqueuses digestives, est redoutable en raison du risque d'œdème mortel de la glotte qu'elle comporte. Ce risque est maximal après les extractions dentaires, les endoscopies bronchiques ou digestives.

L'angio-œdème peut être héréditaire de transmission autosomique dominante ou acquis dû à des autoanticorps anti-C1-INH comme dans les connectivites ou associé à un syndrome lymphoprolifératif.

Le diagnostic repose sur la diminution de la concentration en C4 et en C1-INH. La concentration de C1q est diminuée dans les formes acquises, et normale dans les formes héréditaires.

INR (*International Normalized Ratio*) : rapport international normalisé

La mesure du temps de Quick (ou taux de prothrombine ou TP) est utilisée pour adapter les traitements par les AVK (*Coumadine*, *Préviscan*, *Sintrom*) puisque trois des quatre facteurs de coagulation vitamine K-dépendants que dépriment ces anticoagulants oraux, le II, le VII, le X) sont mesurés par le TP.
Cette mesure dépend de la thromboplastine utilisée (généralement imposée par les fabricants d'automates mesurant le TP) et peut donc varier d'un laboratoire à l'autre. Pour harmoniser les résultats a été mis au point un indice appelé ISI ou index de sensibilité international qui compare la thromboplastine utilisée par le laboratoire avec une thromboplastine internationale étalon. L'ISI de la thromboplastine de référence est de 1.
L'INR est le rapport du temps de Quick du malade sur celui du témoin (exprimés tous deux en secondes) élevé à la puissance ISI, selon la formule :

$$\text{INR} = (\text{Temps du malade}/\text{Temps du témoin})^{\text{ISI}}$$

L'INR compare donc le TP d'un patient à celui d'un sujet ne recevant pas d'AVK. Chez un sujet non traité, l'INR est égal à 1. Plus un patient traité par AVK est hypocoagulé, plus l'INR augmente et dépasse 1.
L'INR « cible » est la valeur d'INR à rechercher pour obtenir un traitement efficace.
Depuis 2003, l'INR est réglementairement le seul test biologique de surveillance à utiliser.

Valeurs usuelles

L'INR est de 1 lorsque, l'ISI étant de 1, le temps de Quick du malade égale celui du témoin. Chez un sujet non traité, l'INR se situe entre 0,8 et 1,2.
Chez un patient traité par AVK, un INR inférieur à 2 indique une dose insuffisante.
Un INR supérieur à 5 indique un risque hémorragique accru.

Conduite d'un traitement par les AVK

Les traitements par les AVK sont débutés à une dose moyenne, généralement 1 comprimé par jour en une prise, le soir de préférence.
Les ajustements se font par {1/4} de comprimé ou {1/2} cp selon le médicament en fonction des résultats des examens pratiqués 2 fois par semaine jusqu'à ce que l'INR « cible » soit obtenu à deux dosages consécutifs. Ils sont ensuite effectués toutes les semaines, puis tous les mois.
L'INR « cible » dépend de l'affection pour laquelle le traitement est prescrit. Dans la plupart des cas, il doit se situer entre 2 et 3. Dans certains cas, il est plus élevé, compris entre 3 et 4,5, selon le schéma suivant.

Indications	INR
– Traitement à la phase aiguë d'une thrombose ou d'une embolie pulmonaire – Prévention des embolies systémiques en cas d'infarctus du myocarde, de cardiopathie valvulaire, d'arrêt cardiaque par fibrillation auriculaire – Préventions primaire et secondaire des thromboses veineuses	2 à 3
– Prothèses valvulaires mécaniques – Embolies systémiques récidivantes – Thrombose associée à des antiphospholipides	3 à 4,5

Le risque hémorragique croît de façon exponentielle avec l'augmentation de l'INR qui ne doit en aucun cas dépasser 5.
Initialement le traitement par un AVK est associé à une héparinothérapie ; celle-ci doit être poursuivie, associée aux AVK, jusqu'à ce que l'INR souhaité soit obtenu.
De nombreux médicaments interfèrent avec les antivitamines K. L'INR doit être mesuré 3 ou 4 jours après l'introduction ou l'arrêt d'un nouveau médicament. Il en est de même en cas d'affection intercurrente, de troubles digestifs.
Il est inutile – contrairement à une idée reçue – d'arrêter les AVK en diminuant progressivement les doses. Lorsque les AVK sont arrêtés brutalement, leurs effets s'épuisent progressivement.

Remarque

Des dispositifs d'automesure de l'INR sont aujourd'hui disponibles, qui permettent le contrôle au domicile des traitements par les AVK. L'HAS n'en recommande l'usage que chez les enfants traités au long cours par les AVK.

Insuline

L'insuline est la seule hormone hypoglycémiante. Elle est sécrétée par le pancréas, en réponse à un apport alimentaire glucidique. Sa concentration monte alors dans le sang avec un pic vers la 30e minute et un retour à la normale vers la 90e minute. Le jeûne freine la sécrétion d'insuline.

Précautions de prélèvement

Sang prélevé de préférence au laboratoire sur tube sec ou hépariné rapidement centrifugé puis congelé. Éviter toute hémolyse.
Les diabétiques traités par l'insuline (même humaine) peuvent développer des anticorps anti-insuline, qui perturbent le dosage de l'insuline totale sérique. Dans ce cas, doser l'insuline libre, dans le surnageant, après avoir précipité les anticorps (PEG) immédiatement après le prélèvement.

Valeurs usuelles

2 à 20 µUI/mL (14 à 140 pmol/L) à jeun.
60 à 120 mUI/L entre la 30e et la 60e minute d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée.

Clinique

Diabète sucré

Dans le diabète sucré insulinodépendant (type 1), l'insulinémie est diminuée ou très basse et n'augmente pas au cours d'une hyperglycémie provoquée. Elle est normale ou élevée dans le diabète non insulinodépendant (type 2). Le dosage de l'insuline – inutile pour le diagnostic du diabète sucré – n'est utilisé que dans le cadre de recherches.

Hypoglycémies

Nésidioblastomes (insulinomes)

Les nésidioblastomes sont des tumeurs, le plus souvent bénignes et uniques, du pancréas, sécrétant de l'insuline. Elles se révèlent par des hypoglycémies sévères se traduisant par des troubles neurologiques le matin à jeun ou à l'effort, et une prise de poids.
L'insulinémie reste normale ou peu abaissée. Le rapport pro-insuline/insuline est anormalement élevé (> 0,25). Le diagnostic est porté après une épreuve de jeûne, de 72 heures, pratiquée dans un service spécialisé (elle est positive deux fois sur trois dès la 24e heure). Le rapport insulinémie/glucose s'élève au cours de l'épreuve au lieu de s'abaisser, témoignant du caractère non freinable de l'hyperinsulinisme.

Hypoglycémies factices

Les hypoglycémies factices, dues à l'injection clandestine d'insuline, surviennent à jeun mais aussi en postprandial, ce qui attire l'attention. En dépit de l'hypoglycémie, l'insuline est élevée ou normale alors que le peptide C est très bas ou nul (voir page 266).

Iode

L'iode apporté par l'alimentation est nécessaire à la synthèse des hormones thyroïdiennes. La mesure de l'iodurie, excellent témoin des apports, permet de détecter surcharges (médicamenteuses) et carences (chez la femme enceinte).

Précautions de prélèvement

Pour le dosage de l'iodurie, recueillir les urines de 24 heures sur HCl à 1 % dans un bocal lavé à l'eau déminéralisée.

Valeurs usuelles

À titre indicatif :

- iodémie (iode protéique) : 40 à 100 μg/L, soit 300 à 800 nmol/L ;
- iodurie : 100 à 300 μg/24 heures, soit 800 à 2 400 nmol/24 h, en tout cas > 100 μg/24 h, ce qui correspond aux besoins quotidiens.

Facteurs de conversion :

- μg × 7,87 = nmol ;
- nmol × 0,127 = μg.

Clinique

Surcharge iodée

Les surcharges iodées s'observent après traitement par l'amiodarone (*Cordarone*®), scanners avec injection et angiographies, après usage d'antiseptiques iodés (teinture d'iode, *Bétadine*®). Elles sont suspectées devant une fixation faible ou nulle de l'iode radioactif par la thyroïde et une scintigraphie blanche. Le dosage de l'iodurie permet de les affirmer.

La prise au long cours d'amiodarone peut conduire (notamment chez les femmes et les personnes âgées) soit à une hypothyroïdie souvent associée à une thyroïdite auto-immune, soit à une thyrotoxicose. Les concentrations d'iode sérique et urinaire sont augmentées pendant la durée du traitement et même après jusqu'à disparition complète de l'imprégnation tissulaire adipeuse et musculaire.

Femme enceinte

Chez la femme enceinte, les besoins en iode augmentent, passant à 200 μg/jour. Une carence relative favorise le développement d'un goitre chez la mère et d'une hypothyroïdie chez le fœtus. L'HAS recommande de doser la TSH chez les femmes susceptibles d'avoir une carence iodée et de traiter celles dont la TSH est > 3 UI/L, la valeur cible étant fixée à 2,5 UI/L.

Études épidémiologiques

La carence iodée est extrêmement répandue dans le monde (Afrique, Amérique andine, Inde). Elle est recherchée par la mesure de l'iodurie. D'après l'OMS, l'iodurie, utilisée comme indice d'apport alimentaire optimal d'iode, doit se situer entre 100 et 200 μg/24 h. Une carence légère se traduit par des valeurs comprises entre 50 et 99 μg/L, une carence modérée se situe entre 20 et 49 μg/L, une carence sévère au-dessous de 20 μg/L.

En cas de carence légère, l'euthyroïdie est maintenue par divers mécanismes compensateurs. Une carence modérée se traduit par une hypothyroïdie infraclinique avec TSH augmentée, production préférentielle de T3 au lieu de T4, souvent un goitre. Une carence sévère entraîne des hypothyroïdies frustes avec goitre diffus ou multinodulaire, des retards mentaux.
La carence en iode est prévenue, en France, par l'iodification du sel de table.

Médecine du travail

Une iodurie > 400 µg/24 h indique une exposition anormale à l'iode.

Ionogramme plasmatique

Par ionogramme plasmatique, on entend le dosage des principaux électrolytes du plasma.

Valeurs usuelles

Cations	mmol/L	mEq/L	Anions	mmol/L	mEq/L
Na^+	142	142	Cl^-	102	102
K^+	5	5	HCO_3^-	27	27
Ca^{++}	2,5	5	Phosphates	1	2
Mg^{++}	1	2	Protéines		16
Autres		1	Autres	4,5	8
Total		155			155

Clinique

Voir rubriques concernant chacun des électrolytes : bicarbonates, calcium, chlore, phosphates, potassium, sodium.

Trou anionique

Le trou anionique (TA) plasmatique représente la différence entre les cations mesurés et les anions mesurés. Étant donné que le sodium est le principal cation mesuré et que le chlore et les bicarbonates sont les principaux anions mesurés, le trou anionique est donné par la formule :

$$TA = [Na] - [Cl - HCO_3]$$

Valeurs usuelles

12 ± 4 mEq/L.

Acidoses métaboliques

En cas d'acidose métabolique (voir page 60 Bicarbonates), le calcul du trou anionique distingue les acidoses métaboliques à trou anionique augmenté ou normochlorémiques et les acidoses métaboliques à trou anionique normal dites hyperchlorémiques.

Acidoses normochlorémiques

Les acidoses normochlorémiques sont les plus fréquentes et les plus urgentes.

- Les principales qui nécessitent un traitement spécifique et urgent sont les acidoses endogènes. Le contexte clinique permet généralement de les reconnaître facilement : acidocétose diabétique, acidose lactique, acidose des insuffisances rénales chroniques évoluées avec clairance de la créatinine < 10 mL/min.
- Les acidoses toxiques sont plus difficiles à reconnaître. Parmi les plus fréquentes, figurent les intoxications au méthanol (alcool à brûler), à l'éthylène-glycol

(antigel), à la chloroquine et à la *Dépakine*, ces deux dernières s'accompagnant d'une hyperlactatémie.

Acidoses hyperchlorémiques

Les acidoses à trou anionique normal ou peu augmenté dites hyperchlorémiques sont dues à des pertes digestives ou rénales de bicarbonates.

- Les pertes digestives de bicarbonates s'observent au cours des diarrhées chroniques, des anastomoses urétérosigmoïdiennes (où le chlore des urines est réabsorbé dans l'intestin), des intoxications par les champignons ou la colchicine.
- Les pertes urinaires sont le fait des acidoses tubulaires rénales dues à un défaut de sécrétion d'ions H^+ en l'absence d'insuffisance rénale. On distingue l'acidose distale de type I, due à une incapacité rénale à sécréter des ions H^+, l'acidose tubulaire proximale de type II liée à une incapacité à réabsorber les bicarbonates, toutes deux hypokaliémiques, et l'acidose tubulaire distale hyperkaliémique de type IV, par production insuffisante d'ammoniaque :
  - chez l'enfant, l'acidose tubulaire proximale de type II s'observe dans diverses maladies génétiques dont la cystinose est la plus fréquente. Souvent, elle n'est pas isolée entrant dans le cadre d'un syndrome de Fanconi (glycosurie normoglycémique, aminoacidurie, hyperphosphaturie). Chez l'adulte, où elle est plus rare, elle est causée par l'excrétion urinaire de chaînes légères au cours d'un myélome ;
  - l'acidose tubulaire distale de type I se rencontre chez l'adulte dans les maladies auto-immunes avec hyperimmunoglobulinémie, Sjögren, hypergammaglobulinémie chronique, CBP. Chez l'enfant, elle est le plus souvent génétique ;
  - l'acidose de type IV, la plus fréquente chez l'adulte, est le fait des néphrites interstitielles chroniques, des uropathies obstructives, de l'amylose rénale. Elle est évoquée devant une hyperkaliémie persistante en l'absence d'insuffisance rénale ou de prise de diurétiques épargneurs de potassium.

Diminutions du trou anionique

La diminution du trou anionique, rare, n'a pas grand intérêt sémiologique. Elle s'observe :

- en cas d'augmentation des cations indosés comme dans l'intoxication massive par le lithium (avec lithémie > 3 ou 4 mmol/L) ;
- en cas de réduction des anions indosés comme dans les très grandes hypoalbuminémies des cirrhoses, des syndromes néphrotiques, des dénutritions sévères (Le TA est en partie déterminé par les charges négatives des protéines plasmatiques, de l'albumine en particulier, aussi est-il plus petit chez les patients hypoalbuminémiques, diminuant d'environ 2,5 mmol/L pour chaque baisse de 10 g/L d'albuminémie).

Osmolarité plasmatique

La pression osmotique du plasma peut être mesurée par cryoscopie. Elle est habituellement fournie par les automates. Sinon, il est possible de l'estimer approximativement mais rapidement à l'aide de la formule :

$$\text{Osmolarité plasmatique} = (\text{natrémie} \times 2) + 10$$

L'osmolalité plasmatique est due essentiellement aux électrolytes. Les substances non électrolytiques (urée, glucose, etc.) n'interviennent que pour une faible part ; c'est surtout en cas d'hyperglycémie et/ou d'hyperazotémie qu'il est nécessaire de calculer l'osmolarité corrigée selon la relation :

$$\text{Osmolarité plasmatique} = (\text{natrémie} \times 2) + \text{glycémie} + \text{urée}$$

Valeurs usuelles

290 et 300 mOsm/L.

Hyperosmolarité plasmatique

L'hyperosmolarité est rare, observée surtout chez les sujets âgés, lorsque les apports d'eau sont insuffisants. Elle est grave, faisant courir un risque de mortalité élevé (de l'ordre de 30 %).

L'hyperosmolarité est le signe majeur des « comas » hyperosmolaires survenant chez les sujets souffrant d'un diabète de type 2. Ils se définissent par une osmolarité > 350 mmol/L, une glycémie élevée > 6 g/L (33 mmol/L). Il n'y a pas de cétose, ni d'acidose (pH > 7,30).

Plus souvent, elle résulte d'une perte d'eau non corrigée. L'osmolarité est finement régulée par la soif qui, si elle est satisfaite, corrige toute tendance à l'hyperosmolarité. Cette dernière ne s'observe donc que chez des patients privés de la possibilité de boire : confus, comateux, grabataires, vieillards abandonnés, opérés mal surveillés. Elle est considérée comme un indice de négligence dans les institutions pour personnes âgées.

Hypo-osmolarité plasmatique

Une hypo-osmolalité plasmatique peut être due à une diminution du capital sodique, à la suite de pertes urinaires (diurétiques le plus souvent, insuffisance surrénale aiguë), ou digestives (aspirations, vomissements, diarrhée).

Elle peut être le reflet d'une rétention d'eau pure, comme en réalisent les surcharges hydriques chez l'anurique, les pertes hypotoniques corrigées par de l'eau pure (vomissements), surtout les sécrétions inappropriées d'ADH (voir page 326 Hyponatrémie).

Ionogramme urinaire

La mesure de la concentration des électrolytes dans les urines (sodium, potassium, chlorure), associée à celle de l'osmolarité et du pH, contribue au diagnostic des désordres électrolytiques. Le plus souvent, l'ionogramme urinaire se réduit à la détermination du sodium et du potassium, le chlorure étant difficile à interpréter.

Précautions de prélèvement

Recueil des urines de 24 heures contrôlé par la mesure de la créatinine.
Dans certains cas particuliers, dosage du sodium et du potassium sur une miction.

Valeurs usuelles

Il n'existe pas, pour les électrolytes urinaires, de valeurs usuelles fixes, puisque le rein adapte en permanence l'excrétion des différents solutés à l'apport alimentaire.
En état stable, en l'absence de diarrhée ou de sueurs abondantes, chez un sujet se nourrissant normalement :

- sodium : 50 à 220 mmol/24 h ;
- potassium : 25 à 130 mmol/24 h ;
- chlorure : 50 à 220 mmol/24 h.

En fonction des apports alimentaires ou de l'état d'hydratation d'un sujet, les reins sont capables d'ajuster ces valeurs dans des limites très larges : de 0 à 400 mmol/24 h pour le sodium et le chlorure et de 50 à 200 mmol/24 h pour le potassium.

Osmolalité urinaire

Chez le sujet normal, l'osmolalité urinaire peut être estimée par calcul à partir de la formule suivante :

$$\text{Uosm} : [(\text{Na} + \text{K}) \times 2] + \text{urée}$$

Elle peut varier beaucoup : de 50 mOsm/L pour des urines très diluées (diabète insipide) à 1 200 mOsm/L pour des urines très concentrées. Chez un sujet normal, l'urine excrétée est en général hypertonique (600 à 700 mOsm/L).

Natriurèse

La natriurèse est le *débit* urinaire du sodium. Elle varie avec les apports sodés. Il n'y a donc pas de natriurèse « normale » à proprement parler.
En l'absence de pertes sodées digestives, chez un sujet dont le poids est stable, la natriurèse se situe entre 100 mEq (soit 6 g de sel) et 200 mEq (soit 12 g de sel) par 24 heures les sorties extra-urinaires par voie digestive (0.5 à 5 mmol/24 h) et par la sueur (15 à 20 mmol/24 h) étant très faibles.
L'étude de la natriurèse est utile au diagnostic des déplétions sodées :

- en cas de pertes extrarénales (digestives), la natriurèse est faible, inférieure à 10 mEq/L ou 24 heures et le rapport Na/K urinaire devient < 1 ;
- en cas de pertes rénales, la natriurèse est supérieure à 20 mEq/L ou 24 heures malgré la déplétion sodée, et le rapport Na/K urinaire reste > 1.

En cas d'hyponatrémie, la natriurèse est conservée lorsque le pouvoir de dilution des urines est perdu (sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique) ; la natriurèse est effondrée dans les autres cas.
La détermination de la natriurèse est intéressante pour apprécier le suivi d'un régime hyposodé ; la natriurèse doit être basse (1 g de Cl correspond à 17 mmol de NaCl).
Dans l'insuffisance rénale aiguë, la natriurie (c'est-à-dire non plus le débit, mais la concentration du sodium urinaire) peut être utilisée en urgence, pour affirmer le caractère fonctionnel de celle-ci. En effet, dans l'IRA fonctionnelle des hypovolémies et des états de choc, la réabsorption proximale et distale du sodium par des tubules intacts est intense : la natriurie est donc basse : < 20 mmol/L.
Ceci n'est vrai qu'à la condition que l'IRA ne soit pas due à des pertes hydrosodées rénales.

Kaliurèse

En pratique courante, la kaliurèse n'est mesurée que pour rechercher la cause d'une hypokaliémie.
Une excrétion urinaire de potassium inférieure à 10 mmol/24 h suggère une perte extrarénale par diarrhées ou vomissements répétés. Une excrétion de plus de 20 mmol/24 h oriente vers des pertes urinaires (diurétiques).

Rapport Na/K urinaire

Normalement, le rapport Na/K urinaire est > 1.
Dans l'insuffisance rénale fonctionnelle qui est liée en général à une hypovolémie par fuite sodée, la natriurie est basse et l'excrétion du potassium est conservée. Le rapport Na/K est inférieur à 1.
Dans l'insuffisance rénale aiguë organique (néphropathie tubulo-interstitielle aiguë) où la natriurie est élevée, le rapport Na/K est supérieur à 1.

Isoniazide

L'isoniazide (INH) est éliminé après formation d'un dérivé acétylé inactif et hépatotoxique. Le dosage de l'isoniazide se justifie par l'existence, dans la population générale, de deux groupes de sujets génétiquement déterminés, les acétyleurs rapides et les acétyleurs lents. Après une prise d'INH, les concentrations sériques du médicament diminuent rapidement chez les premiers les exposant à une inefficacité thérapeutique, lentement chez les seconds les exposant aux accidents hépatiques.
Le dosage plasmatique de l'INH permet d'adapter la posologie en fonction des facultés d'acétylation du patient.

Valeurs usuelles

Au cours d'un traitement par l'INH, il est recherché une concentration sérique entre 1 et 2 mg/L.
Seuil toxique 20 mg/L.

Clinique

Traitements par l'INH

Le dosage de l'isoniazide est préférentiellement demandé au début du traitement d'une tuberculose où l'INH est associé à de la rifampicine qui est un inducteur enzymatique.
Il se pratique 3 heures après la prise de 5 mg/kg d'INH.
Le laboratoire classe le malade en acétyleur rapide ou lent. Il précise la dose quotidienne souhaitable pour obtenir une concentration sérique optimale, thérapeutique et non toxique. Celle-ci est généralement obtenue par des posologies d'environ 3 mg/kg chez les acétyleurs lents, de 6 mg/kg chez les acétyleurs rapides.
Les effets indésirables hépatiques consistent en une élévation des transaminasees, des nausées, une anorexie. Les complications neurologiques, polynévrites essentiellement, sont prévenues par la prescription de vitamine B6.

Intoxications par l'INH

Une intoxication se manifeste pour des doses supposées ingérées > 80 mg/kg ; elle peut être létale à partir de 150 mg/kg. Elle se traduit par des nausées, des vertiges, une photophobie, de la fièvre et, en cas d'intoxication sévère, par un coma convulsif. Une acidose métabolique prononcée avec trou anionique important est habituelle. Le traitement repose sur l'injection IV de vitamine B6.

Lactate-déshydrogénase ou LDH

La LDH est une enzyme catalysant la transformation du lactate en pyruvate et inversement. Présente dans la plupart des tissus (foie, cœur, poumons, éléments figurés du sang), elle est libérée par la cytolyse et la nécrose tissulaire.
La LDH est un tétramère formé de deux types de sous-unités : H (*Heart*), et M (*Muscle*). Cinq iso-enzymes, dont la répartition tissulaire est différente, sont séparées par l'électrophorèse.

Précautions de prélèvement

Prélèvement sur tube sec (l'oxalate, l'héparine, le fluor modifient l'activité).
Se méfier d'une hémolyse qui fausse le dosage, car la concentration de LDH dans les hématies est 100 fois plus grande que dans le plasma.

Valeurs usuelles

À faire préciser par le laboratoire.
À 30 °C avec les méthodes recommandées par la Société française de biologie clinique : 100 à 240 UI/L.

Attention

La concentration des LDH augmente au cours des 6 derniers mois de la grossesse, jusqu'à doubler ou tripler au moment de l'accouchement.

Clinique

Anémies hémolytiques

Le caractère ubiquitaire de l'enzyme diminue beaucoup l'intérêt de son dosage. Toutefois, l'augmentation des LDH reste un bon moyen de confirmer le caractère hémolytique d'une anémie régénérative.

Affections douloureuses thoraciques

Les LDH étaient surtout mesurées en cas d'affections douloureuses thoraciques. Aujourd'hui, le dosage des troponines, plus spécifiques et plus précoces, leur est préféré en cas de suspicion d'infarctus du myocarde, celui du BNP en cas d'embolie pulmonaire.

Autres affections

Dans les hépatites, l'élévation des LDH est parallèle à celle des aminotransférases. Dans les myopathies inflammatoires, polymyosite et dermatomyosite et dans la dystrophie musculaire de Duchenne, les LDH sont élevées en même temps que d'autres enzymes musculaires, CPK, aldolases, aminotransférases.

Pleurésies à liquide clair

Le dosage des LDH dans le liquide pleural est utilisé pour confirmer la nature exsudative d'un épanchement. Selon Light, le liquide est un exsudat s'il présente au moins l'un des critères suivants :

- rapport protéines pleurales/protéines sériques > 0,5 ;
- LDH du liquide pleural > 200 UI/L ;
- rapport LDH plèvre/LDH sérum > 0,5.

Latex (test au)

voir Facteur rhumatoïde

Lavage broncho-alvéolaire (LBA)

Le lavage broncho-alvéolaire a pour objet de recueillir des cellules, des protéines, des agents infectieux, des particules minérales, susceptibles de se trouver dans les alvéoles pulmonaires. C'est une sorte de « biopsie biologique » très utilisée en pneumologie.

Technique

Le lavage broncho-alvéolaire s'effectue au cours d'une fibroscopie bronchique.
De 100 à 300 mL de sérum physiologique stérile et tiède sont injectés par fractions de 20 à 50 mL, dans une bronche segmentaire ou sous-segmentaire. Le liquide est ensuite récupéré par aspiration douce et recueilli sur des tubes plastiques siliconés stériles.
Après centrifugation, le culot cellulaire est examiné ; les cellules sont comptées et identifiées et, si nécessaire, une étude microbiologique est réalisée. Des particules inorganiques peuvent être recherchées en microscopie optique et électronique (corps asbestosiques, particules minérales fibreuses et non fibreuses). Dans le surnageant peuvent être éventuellement dosés l'albumine les immunoglobulines, des enzymes, des marqueurs tumoraux, etc.

Contre-indications

Le LBA entraîne une chute transitoire du VEMS et du débit expiratoire de pointe. Il provoque une hypoxie modérée.
Il est de règle de s'abstenir de cet examen chez les patients ayant :

- un VEMS < 1 L ;
- une $PaO_2 < 60$ Torr ;
- une $PaCO_2 > 50$ Torr ;
- ou souffrant d'insuffisance cardiaque.

L'existence d'une bronchite aiguë n'est pas gênante, mais elle rend ininterprétables les résultats obtenus. L'examen doit donc être différé.

Valeurs usuelles

Le liquide recueilli est normalement clair. Il est brunâtre chez les fumeurs, hémorragique au cours des hémosidéroses, lactescent en cas de protéinose alvéolaire.

Cellularité

50000 à 200000 cellules/mL dont 80 à 90 % de macrophages :

- 5 à 10 % de lymphocytes ;
- < 3 % de neutrocytes ;
- < 1 % d'éosinophiles ;
- < 5 % de cellules bronchiques (sinon il s'agit d'une contamination bronchique rendant le LBA ininterprétable).

Un liquide à la cellularité très augmentée (> 500 000) mais sans modification des proportions (85 % de macrophages, 15 % de lymphocytes) témoigne d'un tabagisme.

Biochimie (résultats à interpréter avec prudence)

- Albumine : 20 mg/L.
- Immunoglobulines :
  – IgG : 2,5 à 10 mg/L ;
  – IgA : 2,5 à 5 mg/L ;
  – IgM : 100 µg/L.
- Transferrine : 0,4 µg/mL.
- Lipides du surfactant : polaires 60 à 80 µg/mL, non polaires 40 à 50 µg/mL.

Clinique

Infections pulmonaires

Dans la pathologie infectieuse des immunodéprimés, l'examen microscopique après cytocentrifugation permet de reconnaître des bactéries, des filaments mycéliens témoignant d'une aspergillose, des cellules à inclusions témoignant d'une atteinte à CMV, ou *Pneumocystis jiroveci* (anciennement *carinii*), agent de la pneumocystose. La culture, éventuellement la PCR en détectant des bactéries, permet de reconnaître l'agent causal d'une pneumonie. Un antibiogramme est pratiqué lorsque le nombre d'unités formant colonies (UFC) est > 10^4/mL.

Asbestoses

Le LBA permet de détecter la présence de corps asbestosiques (CA), formations jaunâtres en haltère contenant des fibres d'amiante. La présence d'un CA/mL traduit une exposition à l'amiante et impose une déclaration de maladie professionnelle.

Pneumopathies infiltrantes diffuses

Le LBA apporte de précieux éléments d'orientation lors du diagnostic d'une pneumopathie infiltrante diffuse. Ce terme regroupe des entités très nombreuses. Trois sont fréquentes : la sarcoïdose, la fibrose pulmonaire idiopathique et les connectivites respiratoires qui représentent, à elles trois, la moitié des cas. Le LBA permet de distinguer, en fonction des modifications de la cellularité, plusieurs types d'alvéolites et de leur rattacher les principales pneumopathies infiltratives selon le schéma suivant.

Principales alvéolites

Alvéolites lymphocytaires	– Sarcoïdose (CD4) – Pneumopathie d'hypersensibilité (CD8) – Silicose – Pneumonie médicamenteuse – Pneumonie interstitielle lymphoïde
Alvéolites à neutrophiles	– Fibrose pulmonaire idiopathique – Connectivites (PR, Sharp, sclérodermie, myosites) – Asbestose, sidérose – Pneumonie iatrogène
Alvéolites à éosinophiles	– Churg et Strauss – Maladie de Carrington – Médicaments
Alvéolites panachées	– Histiocytose pulmonaire langerhansienne de l'adulte – Tuberculose

Un liquide de lavage riche en lymphocytes (plus de 10 %, souvent 20 ou 30 %) témoignant d'une alvéolite lymphocytaire fait discuter d'abord une sarcoïdose surtout s'il existe une augmentation du rapport CD4/CD8 > 2, plus rarement une pneumopathie d'hypersensibilité (maladie des éleveurs d'oiseaux, poumon du fermier) si l'augmentation des lymphocytes porte sur les CD8 avec un rapport CD4/CD8 < 2.

Un liquide riche en polynucléaires (plus de 5 % de neutrocytes) témoignant d'une alvéolite neutrophile évoque avant tout une fibrose pulmonaire idiopathique ou une pneumopathie infiltrante diffuse associée aux connectivites (sclérodermie et myosites surtout, mais aussi, polyarthrite rhumatoïde, Sharp, etc.).

Une alvéolite éosinophile, reconnue sur la présence de plus de 2 % d'éosinophiles (souvent 20 voire 50 %), évoque une angéite de Churg et Strauss, une pneumopathie chronique à éosinophiles (maladie de Carrington).

Une cellularité importante (reflétant le tabagisme des patients) avec en outre augmentation du pourcentage des neutrophiles, des éosinophiles et des lymphocytes (« alvéolite panachée ») suggère le diagnostic d'histiocytose pulmonaire langerhansienne de l'adulte que confirme la présence de cellules de Langerhans dont plus de 5 % sont CD1a+ lorsqu'elles sont marquées par les anticorps anti-CD1.

Légionelloses

La maladie des légionnaires est une pneumonie due à *Legionella pneumophila*, une bactérie transmise par les aérosols d'eau tiède (douches, climatisation).

Clinique

Le diagnostic est évoqué devant une pneumonie apparemment banale dans un contexte épidémique ou d'exposition à de l'eau stagnante : voyages, thermes, etc., ou en cas de pneumonie sévère, bilatérale, sans signes ORL, s'accompagnant de diarrhée ou de confusion, d'une cytolyse hépatique ou d'hyponatrémie. Ou bien c'est l'échec d'un traitement probabiliste par les bêtalactamines qui attire l'attention.

Diagnostic biologique

Recherche d'antigènes solubles urinaires

Le diagnostic repose sur la détection dans les urines concentrées des antigènes solubles de *L. pneumophila* de sérogroupe I (en cause dans 80 % des cas). Ce test simple et rapide dont le résultat peut être rendu en moins d'une heure, voire en 15 minutes (test par immunochromatographie), est sensible (80 %) et très spécifique (99 %). Il est positif dès le début de la maladie (2 à 3 jours après l'apparition des signes cliniques) et le reste même après un traitement antibiotique actif. Il permet un traitement antibiotique adapté et précoce dont dépend le pronostic.

Culture

La culture des légionelles est lente (de 5 à 10 jours) est difficile, nécessitant des milieux spéciaux. Elle est systématique lorsque la recherche des antigènes urinaires a été positive car elle permet une identification précise de la légionelle en cause indispensable pour identifier la source de contamination.
Elle peut se faire à partir de prélèvements simples comme l'expectoration, éventuellement un LBA.

Sérologie

Les anticorps sériques apparaissent tardivement, vers le 15e jour, parfois plus tard alors que le traitement antibiotique spécifique par macrolide et/ou fluoroquiolones ou rifampicine doit être mis en route rapidement. Le sérodiagnostic est donc un diagnostic de confirmation.
Les anticorps sont détectés en Elisa ou par immunofluorescence indirecte sur un mélange d'antigènes provenant de légionnelles de sérogroupes différents. Le seuil de positivité est généralement fixé à 1/256.
Il est nécessaire de mettre en évidence une séroconversion par le quadruplement du titre à deux examens successifs à 2 semaines d'intervalle.

Remarque

Les légionelloses sont des maladies à déclaration obligatoire.

LH

voir Folliculostimuline (FSH)
et Hormone lutéinisante (LH)

LH-RH (épreuve à la)

La LH-RH est l'ancien nom de la gonadolibérine ou GnRH (*Gonadotropin Releasing Hormone*). L'épreuve cherche à évaluer la capacité de l'hypophyse à sécréter des gonadotropines en injectant un décapeptide de synthèse, analogue au facteur hypothalamique gonadotrope naturel et en mesurant la réponse en LH et, à un moindre degré, en FSH.

Technique de l'épreuve

Injection IV lente de 100 µg de LH-RH, le matin à jeun (1 µg/kg chez l'enfant). Prélèvements sanguins pour dosage de FSH, de LH, de la sous-unité α, à 0, 15, 30, 60, 90 minutes et éventuellement 120 minutes. Porter immédiatement au laboratoire pour centrifugation et congélation immédiate.

Valeurs usuelles

Chez l'homme et chez la femme en phase folliculaire :

- la LH augmente nettement (× 3 ou × 4) à la 30e minute ;
- la FSH de façon plus modeste (× 2) à la 60e minute.

Chez la femme en phase périovulatoire et lutéale, la réponse de la LH est maximum dans les 48 heures qui entourent l'ovulation.

Clinique

Dans les deux sexes

Les réponses sont faibles ou nulles à partir de valeurs de base normales ou basses, dans les insuffisances hypophysaires, vasculaires, idiopathiques ou tumorales.
Noter toutefois que la même réponse peut se voir dans les insuffisances hypothalamiques profondes lorsque les cellules hypophysaires n'ont jamais été stimulées. C'est le cas dans les hypogonadismes hypothalamiques hypogonadotrophiques congénitaux avec ou sans anosmie. L'épreuve ne permet donc pas de distinguer insuffisances gonadotropes hypophysaires et hypothalamiques.

Chez la femme

La réponse de LH est explosive à partir de valeurs de base normales ou peu élevées et s'accompagne d'une réponse faible en FSH, dans la dystrophie polykystique des ovaires (syndrome de Stein-Leventhal). Mais l'épreuve n'est pas nécessaire au diagnostic.

Chez l'enfant

La réponse est très limitée tant en FSH qu'en LH. À la puberté, la réponse des gonadotrophines au LH-RH se modifie avec apparition d'un pic de LH supérieur au pic de FSH. Après LH-RH, un pic de LH > 7 UI/L et supérieur au pic de FSH laisse prévoir une puberté prochaine ; un pic < 5 UI/L évoque une insuffisance gonadique chez la fille de plus de 11 ans, chez le garçon de plus de 13 ans.

Lipase

Enzyme hydrolysant les esters des triglycérides, la lipase n'est sécrétée que par le pancréas. Sa libération en grande quantité dans le sérum est donc spécifique d'une atteinte pancréatique.

Précautions de prélèvement

Éviter les prélèvements sur oxalate ou EDTA, les ions calcium intervenant dans la réaction lipasique.
Le dosage est ininterprétable en cas d'hypertriglycéridémie > 4,5 g/L.

Valeurs usuelles

Variables selon les techniques ; les faire préciser au laboratoire.
En général : < 160 U/L.

Clinique

La lipasémie est augmentée (exiger un triplement des valeurs de base) dans les pancréatites aiguës. Cette augmentation est parallèle à celle de l'amylasémie mais beaucoup plus spécifique et plus durable de sorte que pour porter le diagnostic de pancréatite aiguë, il suffit de deux critères : les douleurs abdominales et la lipasémie supérieure au triple de la normale.
À la différence de l'amylasémie, la lipasémie reste normale en cas de parotidite.

Lipides dans les selles

Le dosage des graisses fécales permet de reconnaître une stéatorrhée.

Méthode

Les graisses neutres sont dosées dans les selles des 24 heures, les 3 derniers jours d'une charge alimentaire de 100 g de lipides par 24 heures (le double d'un régime normal) pendant 6 jours.

Valeurs usuelles

La stéatorrhée est définie par un poids de graisses fécales > 6 g/24 h.ì

Clinique

Une stéatorrhée est due soit à une maldigestion des graisses, soit à une malabsorption.

Maldigestions

Les maldigestions sont provoquées soit par une insuffisance de sécrétion exocrine du pancréas (défaut de transformation des triglycérides en acides gras par les lipases pancréatiques), soit par une insuffisance en sels biliaires (défaut de solubilisation des acides gras).
L'insuffisance pancréatique est liée à une pancréatite chronique, un cancer du pancréas, une résection pancréatique.
L'insuffisance en sels biliaires est due à une cholestase prolongée quelle qu'en soit la cause, à une maladie de l'iléon, siège de la réabsorption des sels biliaires.

Malabsorptions

Les principales causes de malabsorption sont les atrophies villositaires, cause de loin la plus fréquente (maladie cœliaque[1]), les pullulations microbiennes entériques, les résections étendues du grêle (grêle court), les infections ou inflammations étendues du grêle (maladie de Crohn, tuberculose ou maladie de Whipple), la maladie des chaînes lourdes alpha.

1. La maladie cliaque, qui affecte les patients HLA DQ2 ou DQ8, est une intolérance au gluten contenu dans les céréales. Elle se traduit par une malabsorption clinique et/ou biologique, une atrophie villositaire à la biopsie de grêle. Des Ac anti-endomysium de classe IgA sont présents dans le sérum. Elle régresse après régime sans gluten.

Lipoprotéines sériques (électrophorèse des) ou lipoprotéinogramme

L'électrophorèse permet de séparer les différentes fractions lipoprotéiniques du sang. Les HDL, les plus riches en protéines, migrent le plus loin, les chylomicrons, les plus pauvres en protéines, restent près de la ligne de départ.
L'électrophorèse peut se faire soit sur gel d'agarose (technique la plus utilisée), soit sur gel de polyacrylamide (qui sépare les particules selon leur taille indépendamment de leur charge). Après migration, une coloration spécifique est appliquée.

Précautions de prélèvement

Prélèvement sur tube sec ou EDTA à l'exclusion de l'héparine. Le patient doit être à jeun depuis au moins 12 heures.

Valeurs usuelles

En électrophorèse sur agarose, on trouve successivement, dans le sens de la migration électrophorétique, trois bandes :

- celle des bêtalipoprotéines ou LDL, étroite et très colorée ;
- celle des pré-bêtalipoproteines ou VLDL, étroite et faiblement colorée ;
- et, la plus éloignée et la plus large, celle des alpha-lipoprotéines ou HDL.

Clinique

L'électrophorèse des lipoprotéines a permis à Frederickson de classer les hyperlipidémies primaires génétiquement déterminées en cinq groupes. Cette classification est toujours adoptée.

- Le type I (très rare), ou hyperchylomicronémie ou hyperlipémie dépendante des graisses, est caractérisé par une large bande de chylomicrons (normalement absents d'un sérum à jeun) et une diminution des autres lipoprotéines. La maladie, de transmission autosomique récessive, est due à un déficit en lipoprotéine-lipase. Elle se caractérise par une xanthomatose cutanée et des poussées de pancréatite chez un enfant après l'âge de 10 ans. Elle dépend des graisses et régresse rapidement après régime sans graisse.
- Le type IIa ou hypercholestérolémie familiale à transmission autosomique dominante monogénique, fréquent, est lié, dans la majorité des cas, à une anomalie du gène du récepteur des LDL. La maladie se traduit par une xanthomatose tendineuse et une athérosclérose très précoce dans les formes majeures et par une athérosclérose dans les formes mineures (voir p. 90). L'élévation du cholestérol est isolée. Le sérum reste clair.
- Le type IIb est une hypercholestérolémie associée à une hypertriglycéridémie. Les VLDL et les LDL sont augmentées.
- Le type III (rare) est marqué par une bande large (*broad beta band*) soudant les LDL et les VLDL. Se traduisant par des xanthomes éruptifs, un cholestérol et des triglycérides élevés, il est lié à une apolipoprotéine E anormale.

• Le type IV ou hypertriglycéridémie endogène, fréquente, se traduit par une augmentation isolée des pré-bêtalipoptotéines. La maladie est due à une surproduction hépatique de VLDL. Elle se traduit par une importante hypertriglycéridémie glucidodépendante.

• Le type V (rare) associe les anomalies du type I et du type IV.

Les hyperlipoprotéinémies du type II et IV sont – de loin – les plus fréquentes (99 % des patients).

Remarque

En pratique courante, l'électrophorèse est peu utile. L'Anaes la réserve aux anomalies de type III ou V.

Liquide d'ascite

La ponction exploratrice, indispensable devant toute ascite, oriente le diagnostic étiologique de l'épanchement péritonéal.

Composition

Le liquide peut être citrin, hémorragique (hématique s'il existe plus de 10 000 hématies/mm^3, sanglant s'il en existe plus de 100 000/mm^3), puriforme ou chyleux.

Chimie

Le dosage *des protides* permet d'opposer les ascites transsudatives contenant moins de 20 g/L de protides et les ascites exsudatives contenant plus de 30 g/L de protides. Une ascite exsudative doit évoquer une carcinose péritonéale (surtout s'il y a plus de 40 g de protides/L), une infection tuberculeuse (plus de 30 g/L) ou à germes banals, une ascite pancréatique ou due à une péricardite chronique constrictive. Une ascite transsudative est quasiment toujours due à une cirrhose, exceptionnellement à une insuffisance cardiaque.
La concentration *en lipides* est supérieure à 3 g/L (et souvent 5 g/L) en cas d'ascite chyleuse. Les ascites chyleuses sont dues à des cancers ganglionnaires (lymphomes ou métastases) ou digestifs. La vieille distinction entre ascite chyliforme (lipides inférieurs à 3 g/L) et chyleuse (lipides supérieurs à 5 g/L) nest plus retenue.

Cytologie

La prédominance lymphocytaire d'un exsudat oriente vers une tuberculose ou une pathologie tumorale.
La richesse en polynucléaires neutrophiles d'une ascite fait porter le diagnostic d'infection même si l'examen bactériologique est négatif.

Bactériologie

La culture du liquide d'ascite doit être systématique à la recherche de germes banals et de bacilles tuberculeux. Son résultat peut être tardif.

Clinique

Ascite cirrhotique

L'ascite cirrhotique est jaune clair, transparente. Elle contient 5 à 20 g de protides/L (sauf après des ponctions répétées où les protides peuvent atteindre 30 g/L).
L'infection du liquide d'ascite, suspectée en cas de fièvre, de douleurs abdominales et/ou d'aggravation de la cirrhose, n'est prouvée en toute rigueur que lorsqu'un germe est isolé par l'asciculture. C'est rare et c'est pourquoi d'autres signes – indirects – doivent être recherchés.
Contrairement aux épanchements pleuraux, la composition chimique des liquides d'ascite se modifie peu en cas d'infection. Il n'y a pas d'augmentation des LDH au-delà du taux sérique, la baisse du rapport glucose dans l'ascite/glycémie est modeste, la diminution du pH (inférieur d'au moins 0,10 au pH artériel) peut rester modérée. Aussi est-ce le nombre de polynucléaires dans l'ascite qui est habituellement retenu comme le meilleur signe d'infection lorsqu'il dépasse 75/µL.

L'évolution vers un hépatocarcinome se traduit par un liquide sanglant riche en protides et/ou contenant un taux élevé d'alphafœtoprotéine (voir page 26).

Ascite cancéreuse

L'ascite carcinomateuse peut être citrine, hémorragique ou chyleuse. Très riche en protides (plus de 40 g/L), elle contient souvent beaucoup d'hématies (plus de 10 000/µL) et de leucocytes (plus de 1 000/µL). La fibronectine est augmentée. On peut y trouver des cellules carcinomateuses.
Les trois grandes causes d'ascites néoplasiques sont les tumeurs de l'ovaire, les hépatocarcinomes et les cancers digestifs.

Ascite tuberculeuse

L'ascite de la tuberculose péritonéale est claire, riche en protides (plus de 30 g/L). Les cellules qu'elle contient sont principalement (plus de 70 %) des lymphocytes ; les hématies sont rares. Le BK est rarement mis en évidence tant par l'examen direct que par les cultures, d'où l'intérêt du diagnostic histologique.

Ascite pancréatique

L'ascite des pancréatites peut être claire, trouble, hémorragique ou chyleuse. La concentration d'amylase qui est très augmentée oriente le diagnostic.

Liquide céphalorachidien

Prélevé par ponction lombaire entre L3-L4 ou L4-L5, le liquide céphalorachidien (LCR) est étudié quant à son aspect, sa composition chimique, sa cytologie, sa bactériologie.

Précautions de prélèvement

Trois millilitres de LCR recueillis dans trois tubes suffisent à la plupart des examens. Les tubes doivent être acheminés immédiatement au laboratoire (près de la moitié des polynucléaires sont détruits dans les 2 heures) à l'abri du froid (nocif pour certaines espèces bactériennes comme les méningocoques).

Valeurs usuelles

Le LCR est normalement clair, « eau de roche ».

Chimie

La composition du LCR est différente de celle du plasma. La concentration en protéines est basse : 0,20 à 0,40 g/L, et la concentration en glucose la moitié de celle du plasma, soit de 2,2 à 3,8 mmol/L (0,40 à 0,70 g/L).

Cytobactériologie

Le LCR normal est stérile et contient 1 à 2 éléments/µL (en général des lymphocytes). Il n'y a pas d'hématies.

Clinique

Anomalies de la protéinorachie

L'hyperprotéinorachie peut être isolée sans élévation des éléments cellulaires. On parle alors de « dissociation albuminocytologique » qui s'observe au-dessous des compressions médullaires, dans les polyradiculonévrites type Guillain-Barré, au cours du diabète.

Dans la polyradiculonévrite aiguë type Guillain-Barré, qui est due à une démyélinisation proximale des nerfs périphériques, de gravité variable (de la parésie des membres inférieurs à la tétraplégie avec paralysies respiratoires), la protéinorachie est toujours élevée, du moins à la phase d'extension maximale des paralysies, pouvant dépasser 1 voire 2 g/L tandis que le nombre de cellules reste inférieur à 10/µL.

L'hyperprotéinorachie est associée à une augmentation des éléments cellulaires plus ou moins importante dans les méningites, qu'elles soient purulentes, puriformes ou lymphocytaires.

Dans la sclérose en plaques, le LCR peut contenir un nombre modéré (5 à 50/µL) d'éléments à prédominance lymphocytaire avec plasmocytes. La protéinorachie est normale ou légèrement augmentée, en tout cas inférieure à 1 g/L, avec une synthèse intrathécale d'immunoglobulines définie par un index IgG > 0,7 et une distribution oligoclonale des IgG mise en évidence par iso-électrofocalisation. Aujourd'hui où le

diagnostic est porté sur la clinique et l'IRM, ces données ne sont utiles que chez les patients ayant peu de localisations.

Méningites purulentes

En cas de méningite bactérienne, le liquide est trouble et contient un nombre élevé d'éléments : de 150 à plusieurs milliers, composés dans leur majorité de polynucléaires altérés. La protéinorachie est > 1 g/L, la glycorachie est effondrée.

La recherche immédiate de bactéries sur un frottis après coloration de Gram est capitale car, rapprochée du contexte clinique, elle oriente le traitement antibiotique prescrit d'urgence avant les résultats de la culture du LCR ou l'hémoculture.

- La présence de coccus Gram (-) est le signe d'une méningite à méningocoque (*Nesseria meningitidis*) de type B en France, survenant chez l'adulte jeune dans le cadre de petites épidémies.
- Un coccus Gram (+) traduit une méningite à pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*), méningite de l'adulte alcoolique ou asplénique ou immunodéprimé.
- Un bacille Gram (+) est une *Listeria* (*Listeria monocytogenes*) responsable chez l'adulte de plus de 60 ans ou la femme enceinte de méningites puriformes.
- Un bacille Gram (–) est un *Haemophilus* (*Haemophilus influenzae*) chez l'enfant de « 3 mois à 3 ans » non vacciné, une entérobactérie (*Escherichia coli*) chez le nourrisson.

Méningites à liquide clair

Dans les méningites à liquide clair, le LCR est clair, hypertendu et contient de dix à plusieurs centaines d'éléments/µL, en majorité des lymphocytes.

Une méningite lymphocytaire normoglycorachique avec élévation modérée de la protéinorachie < 1 g/L est *a priori* virale (méningite lymphocytaire aiguë bénigne). La méningite guérit en quelques jours de sorte que le virus n'est pas recherché. Il n'en est évidemment pas de même lorsque la méningite est la manifestation inaugurale d'une infection à VIH.

Une méningite lymphocytaire hypoglycorachique oriente vers trois causes, toutes trois à traiter d'urgence :

- une tuberculose si la protéinorachie est élevée habituellement > 1 g/L et s'accompagne d'une hypochlorurachie. Les méningites tuberculeuses s'observent chez les immigrés et les patients immunodéprimés par le VIH. Les cultures sont lentes à pousser ; la PCR permet des réponses plus rapides ;
- une listériose si la méningite, fébrile, s'accompagne de paralysies des nerfs crâniens, si le LCR est panaché, contenant plus de 10 éléments/µL avec une égalité polynucléaires/lymphocytes, une protéinorachie et une glycorachie abaissée ;
- une méningite bactérienne décapitée par des antibiotiques (diagnostic sur le contexte).

Hémorragies méningées

Un liquide sanglant est le fait des hémorragies méningées. Ce diagnostic n'est plus porté par l'examen du LCR (dangereux), mais par l'examen tomodensitométrique. La présence de sang dans le LCR peut également résulter d'une piqûre vasculaire. Dans ce cas, les hématies sont intactes et non crénelées, et le rapport entre leucocytes et hématies est de type plasmatique, c'est-à-dire de 1 à 2 leucocytes pour 1000 hématies.

Examen du LCR

	Aspect	Protéines (g/L)	Glucose (mmol/L)	Éléments (/mm^3)	Nature des éléments
LCR normal	Clair	0,40	2,5	0-2	Mononucléés
Méningite à pyogènes	Trouble	> 1	> 1	150 à > 1 000	Polynucléaires
Méningite virale	Clair	> 0,8	2,5	0 à 100	Lymphocytes
Méningite listérienne ou tuberculeuse	Clair	> 1	2,5	100 à 500	Lymphocytes ou formule panachée

Liquide pleural

L'examen chimique, cytologique et bactériologique d'un liquide pleural retiré par ponction contribue au diagnostic de la pleurésie.

Aspect

Le liquide pleural peut être clair ou citrin, hémorragique (hématique si le taux des hématies est > 10 000/µL, sanglant s'il est > 100 000/µL), puriforme ou purulent s'il existe des polynucléaires altérés, lactescent (chyliforme riche en cholestérol, avec des lipides < 3 g/L, chyleux riche en triglycérides avec des lipides > 5 g/L), chocolat (amibiase), visqueux (mésothéliome).

Chimie

L'analyse biochimique du liquide permet de distinguer exsudats et transsudats selon les critères de Light.

Critères de Light

Le liquide est un exsudat s'il présente au moins l'un des critères suivants :
- rapport protéines pleurales/protéines sériques > 0,5 ;
- LDH de la plèvre > 200 UI/L ;
- rapport LDH de la plèvre/LDH sériques > 0,5.

En pratique, une protidopleurie > 30 g/L est en faveur d'un exsudat, ne protidopleurie < 30 g/L en faveur d'un transsudat.

Exsudats

La majorité des exsudats sont des épanchements tumoraux. Le liquide est hémorragique dans 60 % des cas, sérofibrineux dans les autres cas, exceptionnellement chyleux. Le cancer bronchopulmonaire à extension pleurale en est la cause principale chez l'homme, le cancer du sein chez la femme. Des marqueurs tumoraux peuvent être recherchés dans les liquides exsudatifs : ACE, CA 15-3, CA 125, CA 549, etc., mais le diagnostic est affaire de thoracoscopie. Le dosage de l'acide hyaluronique est intéressant lorsqu'on soupçonne un mésothéliome, à condition de ne prendre en compte que des élévations supérieures à 10 ou 20 fois les concentrations normales qui sont de l'ordre de 80 mg/L. Il ne remplace évidemment pas la thoracoscopie.

La glycopleurie est classiquement basse et le pH est compris entre 7,30 et 7,40 dans la tuberculose pleurale. Dans les pays développés, celle-ci se rencontre chez la personne âgée et l'immunodéprimé.

La glycopleurie est très abaissée, < 1,10 mmol/L (0,20 g/L) ou indosable dans la polyarthrite rhumatoïde avec une baisse des éléments du complément associée à une augmentation des complexes immuns.

Une pleurésie fugace, fébrile, peu abondante et bilatérale complique fréquemment le lupus érythémateux disséminé. Le liquide pleural montre la présence d'ACAN, et une baisse du complément.

Il est possible de doser l'amylase dans le liquide pleural et des chiffres 5 à 10 fois supérieurs aux taux sanguins simultanés ont valeur d'orientation. Ils s'observent dans les affections pancréatiques, mais également les métastases pleurales de cancer digestif et les mésothéliomes. L'absence d'amylase dans le liquide pleural permet, à l'inverse, d'éliminer une affection pancréatique causale.

Transsudats

La plupart des transsudats sont dus à une insuffisance ventriculaire gauche, rarement à une cirrhose hépatique par transfert diaphragmatique d'un transsudat péritonéal.

Cytologie

Seuls quelques profils cytologiques particuliers ont valeur d'orientation :

- la prédominance lymphocytaire d'un exsudat oriente vers une tuberculose lorsque les leucocytes < 5 000/μL comprennent plus de 90 % de lymphocytes ;
- la présence d'éosinophiles n'oriente vers aucune cause particulière, contrairement à une idée reçue ;
- l'existence de polynucléaires altérés, même en l'absence de germe, évoque l'origine bactérienne ou tuberculeuse d'un épanchement.

Microbiologie

Il est systématique de rechercher des germes banaux et des BK par examen direct et culture. Cependant, la négativité des résultats n'élimine pas une cause infectieuse ; très souvent la pleurésie est réactionnelle ou secondaire à une infection pulmonaire déjà traitée par antibiothérapie. En cas de tuberculose pleurale, les recherches bactériologiques sont souvent négatives dans le liquide. La maladie est reconnue par la biopsie de la plèvre pariétale, à l'aiguille à l'aveugle ou dirigée par thoracoscopie.

Liquide synovial

Le liquide synovial, peu abondant, visqueux et transparent, comparable à du blanc d'œuf (synovia), difficile à aspirer, est proche d'un dialysat de plasma. Son examen contribue au diagnostic des monoarhrites aiguës, des oligoarthrites et des polyarthrites fébriles. De nombreuses investigations peuvent être faites dans le liquide synovial mais seules la formule cellulaire et la recherche de cristaux sont utiles en pratique quotidienne.

Précautions de prélèvement

Recueillir sur anticoagulants (nécessaire à la numération des éléments) : héparine ou citrate. Le recueil sur EDTA permettrait de conserver plus longtemps les cellules mais serait à l'origine de cristaux artéfactuels.
Examiner le liquide immédiatement après le prélèvement afin d'éviter la lyse des cellules ou la disparition des cristaux.

Aspect

Au cours des arthropathies dégénératives, le liquide jaune paille ou jaune citrin est particulièrement visqueux collant à l'aiguille ou au doigt. Il est plus fluide et, souvent, coagule spontanément, en cas d'arthrite inflammatoire.
Les hémarthroses doivent être différenciées des saignements qui peuvent survenir au cours de la ponction : dans ce dernier cas, le liquide n'est pas hémorragique d'emblée mais le devient et coagule dans la seringue.

Cellularité

Les cellules sont comptées par la même technique que pour une NFS sans dilution. Normalement, le liquide contient moins de 200 éléments cellulaires/µL dont moins de 20 % de polynucléaires.
Les liquides dits « mécaniques » contiennent moins de 1 000 éléments/µL, moins de 20 % de polynucléaires, moins de 5 % de ragocytes.
Les liquides dits « inflammatoires » contiennent plus de 2 000 éléments/µL (souvent bien plus : de 5 000 à 50 000 éléments), plus de 20 % de polynucléaires (souvent plus de 50 %) et plus de 10 % de ragocytes.
Un liquide très cellulaire (plus de 100 000) avec beaucoup de polynucléaires altérés (plus de 95 %) évoque une arthrite septique ou exceptionnellement une goutte.
Entre 50 000 et 100 000 éléments/µL, il s'agit souvent d'une infection surtout si le taux de granulocytes est > 95 %.
Une prédominance de lymphocytes est en faveur d'une arthrite virale ou d'une tuberculose, mais peut s'observer dans la polyarthrite rhumatoïde ou le lupus érythémateux disséminé.
Les liquides à prédominance monocytaire se voient dans les arthrites virales, la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé, le rhumatisme psoriasique, la sarcoïdose.
Les liquides riches en éosinophiles sont rares. Ils sont observés après arthrographie iodée, au cours d'arthrites parasitaires et chez les allergiques.

Microbiologie

Un examen bactériologique avec culture est systématiquement réalisé lorsque le contexte clinique est en faveur d'une arthrite septique, lorsque le liquide synovial est très turbide et lorsque le nombre de leucocytes est > 100 000/µL.
Une PCR peut être utile pour confirmer le diagnostic de maladie de Lyme, d'arthrite gonococcique ou pour rechercher l'ADN de *Tropheryma whippelii* en cas de suspicion de maladie de Whipple.

Recherche de microcristaux

La recherche de microcristaux sur un liquide frais, au microscope à lumière ordinaire puis à lumière polarisée, contribue au diagnostic d'arthrite microcristalline. Dans les arthrites microcristallines, le liquide est inflammatoire et contient des microcristaux d'acide urique (goutte) ou de pyrophosphate de calcium (chondrocalcinose).
Les cristaux d'urates en forme d'aiguilles fines, pointues aux deux bouts, sont fortement biréfringents en lumière polarisée (très brillants sur fond noir). Les cristaux de pyrophosphate de calcium parfois mieux vus en lumière ordinaire ont une forme de bâtonnet à bouts carrés, et sont faiblement biréfringents en lumière polarisée.

Liquides articulaires

Paramètre	Liquide mécanique	Liquide inflammatoire
Aspect	Clair	Plus ou moins trouble
Viscosité	Forte	Faible
Éléments/µL	< 1 000	> 2 000
Cellularité	Cellules synoviales, lymphocytes	Polynucléaires
Cristaux	Absence	Présence possible

Remarque

Le dosage du glucose, des lactates, de la ferritine, de diverses enzymes jadis pratiqué n'est plus recommandé. Celui des protéines n'apporte pas plus de renseignements que la numération des éléments.
La recherche du facteur rhumatoïde dans le liquide articulaire en cas de polyarthrite séronégative n'est plus guère pratiquée.

Lithium

Le dosage de ce médicament du trouble bipolaire est important pour ajuster la posologie, éviter le surdosage et vérifier que la thérapeutique est bien suivie car étroite est la marge de sécurité et grandes sont les différences de sensibilité individuelle.

Précautions de prélèvement

Prélever sur tube sec pour doser le lithium sérique (proscrire l'héparinate de lithium), sur EDTA pour le lithium érythrocytaire.
La dernière prise du médicament doit remonter à 24 heures pour les formes de lithium à libération prolongée (LP), à 12 heures pour les formes à libération normale.
Un dosage est ordinairement effectué après 5 jours de traitement et 4 à 5 jours après un changement de posologie. Une fois l'équilibre atteint, la lithémie est vérifiée tous les mois pendant 3 mois, puis tous les 6 mois. Une fois par an : dosage de la créatininémie et de la TSH.

Valeurs usuelles

La zone thérapeutique se situe :

- dans le sérum : entre 0,5 et 0,8 mmol/L (mEq/L) 12 heures après la prise du soir pour une forme à libération immédiate, 24 heures après la prise du soir pour une forme à libération prolongée ;
- dans les érythrocytes : entre 0,2 et 0,4 mmol/L (mEq/L) quelle que soit la forme pharmaceutique.

Intoxication

Tremblement des mains, prise de poids, polyurie entraînant une polydipsie, goitre simple sont les effets indésirables les plus fréquents.
Les premiers signes d'intoxication apparaissent entre 1,2 et 1,6 mmol/L.
Ils consistent en des contractures musculaires, des difficultés à écrire, des troubles de la marche, une apathie puis surviennent des troubles de l'équilibre, une confusion, des hallucinations, des convulsions.

Remarque

La lithémie est sensible aux apports hydrosodés. Une prise excessive de sodium la diminue. À l'inverse, un régime sans sel peut entraîner une élévation de la lithémie potentiellement toxique par diminution de l'excrétion du lithium.

Lyme (maladie de Lyme)

La maladie de Lyme est une infection transmise par les tiques. due à une bactérie du genre *Borrelia* dont quatre espèces sont pathogènes pour l'homme : *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *Borrelia azfelii*, *Borrelia garinii*, *Borrelia spielmanii.*

Clinique

Après une incubation de 3 à 30 jours, la maladie évolue classiquement en trois phases :

- elle débute par un érythème migrant (EM), érythème annulaire rouge, chaud, indolore, d'évolution centrifuge sur quelques jours à partir de la morsure de tique, s'accompagnant d'un peu de fièvre ;
- en l'absence de traitement, la deuxième phase lui succède quelques jours ou quelques semaines après, se traduisant par des raduculites ou des arthrites. Les méningoradiculites se révèlent par des douleurs radiculaires et/ou des paralysies des nerfs crâniens dont la plus caractéristique est la paralysie faciale de l'enfant, très évocatrice. Les arthrites sont dans 80 % des cas des monoarthrites du genou ;
- la troisième phase se caractérise par des polyneuropathies sensitives axonales avec, dans le LCR, une pléiocytose lymphocytaire > 1 000 éléments/µL, une protéinorachie augmentée, une glycorachie normale, parfois par une acrodermite chronique atrophiante (ACA) rare mais très caractéristique ou des arthrites récidivantes.

Diagnostic biologique

Culture et PCR

La bactérie responsable peut être recherchée dans une biopsie cutanée, le LCR, le liquide articulaire ou le sang par culture ou PCR qui ne sont réalisées que dans des laboratoires spécialisés. En fait, le diagnostic repose sur la clinique et/ou la sérologie.

Sérologie

Au début, le diagnostic reste exclusivement clinique et repose sur la constatation d'un EM entourant le point de morsure de la tique. Aucun examen biologique n'est nécessaire : l'EM est pathognomonique.

Les anticorps, IgM puis IgG, sont présents dans le sérum dès la deuxième phase. Ils sont recherchés en Elisa dans le sérum, le liquide articulaire ou le LCR. La quantité d'anticorps dans le liquide articulaire est habituellement comparable à celle trouvée dans le sérum. Dans le liquide céphalorachidien, il est possible de calculer un index de synthèse intrathécal.

Les réactions croisées sont fréquentes avec la syphilis et les maladies auto-immunes, de sorte qu'il est recommandé de pratiquer en même temps un TPHA (qui doit être négatif). Les seuils de positivité varient selon les techniques. Les résultats sont généralement rendus en positif, négatif ou douteux, ou bien en indice de Lyme (1 : négatif, > 1,2 : positif, se renseigner auprès du laboratoire). Un résultat positif doit être confirmé par une immuno-empreinte (*Western Blot*).

Des titres élevés d'anticorps peuvent persister plusieurs années après la guérison. L'évolutivité de la maladie s'apprécie sur des critères cliniques et non sur les titres d'anticorps.

En France, le diagnostic de maladie de Lyme est souvent porté par excès devant des signes aussi banaux que la fatigue, la fièvre ou des algies mal systématisées associés à une sérologie positive. Il faut savoir que la prévalence des sérologies positives dans la population générale bien portante n'est pas nulle (de l'ordre de 5 %). Elle augmente beaucoup (20-30 %) chez les forestiers, les chasseurs et les randonneurs.

Une sérologie de la maladie de Lyme n'a pas d'indication (Conférence de consensus du 13 décembre 2006) :

- chez des sujets asymptomatiques ;
- après une simple piqûre de tique ;
- en cas d'érythème migrant ;
- comme contrôle de fin de traitement.

Lymphocytes (numération des)

La lymphocytose physiologique est comprise entre 1 et 4 G/L (1 et 4 × 10^9/L), du moins chez l'adulte (chez l'enfant, une lymphocytose de 6 à 7 G/L est physiologique qui peut rester supérieure à 4 G/L jusqu'à 10 ans).

Hyperlymphocyoses

L'hyperlymphocytose se définit par un nombre de lymphocytes > 4 G/L (ou 4 000/µL) chez l'adulte et > 8 G/L chez l'enfant. Les lymphocytoses sont fréquemment rencontrées lors des lectures de la formule sanguine. Elles sont le plus souvent d'origine réactionnelle (sur un frottis, le caractère réactionnel de la lymphocytose n'échappe pas à l'œil d'un hématologiste) et réversibles. Une lymphocytose absolue persistante non réactionnelle doit faire l'objet d'investigations.

Lymphocytoses réactionnelles, maladies infectieuses

- Chez l'enfant, les lymphocytoses sont toujours réactionnelles, dues quasi exclusivement aux maladies infectieuses. La coqueluche en est la première cause qui peut entraîner des lymphocytoses très importantes puis viennent les infections virales et la maladie de Carl Smith ou lymphocytose aiguë infectieuse. Cette maladie bénigne s'observe chez l'enfant entre 1 et 10 ans ; elle se traduit par un syndrome pseudogrippal, de la diarrhée ou reste asymptomatique. Il n'y a ni adénopathie ni splénomégalie. L'hyperlymphocytose sanguine persiste 1 à 2 mois, constituée de lymphocytes matures d'aspect normal. Les autres lignées sont normales. Sa cause est inconnue.
- Chez l'adulte, une hyperlymphocytose s'observe au cours de la brucellose, la typhoïde, les hépatites virales, l'infection à VIH.

Leucémie lymphoïde chronique

Chez l'adulte de plus de 30 ans, une hyperlymphocytose évoluant depuis plus de 2 mois évoque une leucémie lymphoïde chronique B (cette leucémie ne se voit pas chez l'enfant ou l'adolescent). Dans les deux tiers des cas, il s'agit d'un homme de plus de 60 ans et la découverte de la maladie est fortuite à l'occasion d'un hémogramme montrant une lymphocytose.

La lymphocytose qui dépasse souvent 10 G/L est faite de petits lymphocytes matures avec un noyau arrondi sans encoche à la chromatine en mottes, entouré d'un cytoplasme peu abondant et peu basophile.

L'immunophénotypage par cytométrie en flux à partir des cellules du sang montre dans plus de 95 % des cas que les lymphocytes expriment des antigènes de membrane de la lignée B (CD19, CD20), ainsi qu'un marqueur habituellement exprimé par les lymphocytes T : CD5 (cette coexpression CD19 et CD5 est caractéristique).

C'est également l'immunphénotypage qui identifie un lymphome B ayant une diffusion sanguine, lymphome à cellules du manteau, de la zone marginale ou lymphome splénique à lymphocytes villeux.

Syndrome mononucléosique

Le syndrome mononucléosique est une lymphocytose particulière faite de grandes cellules au cytoplasme basophile, à noyaux « peignés » qui sont des lymphocytes T activés et traduisent une lymphocytose réactionnelle à une infection virale.

Il est observé dans :

- la primo-infection au virus d'Epstein Barr (EBV) ou mononucléose infectieuse (voir p. 251. Mononucléose infectieuse) ;
- la primo-infection à VIH (voir page 371) ;
- la primo-infection ou les réactivations à cytomégalovirus (voir page 118).

Lymphopénies

Les lymphopénies, définies par un nombre de lymphocytes < 1 G/L, sont rares. Elles s'observent dans :

- les déficits immunitaires sévères congénitaux ou acquis ;
- le lupus érythémateux aigu disséminé ;
- les traitements immunosuppresseurs et les chimiothérapies.

Lymphocytes (immunophénotypage des)

Les cellules hématopoïétiques portent à leur surface des antigènes. La reconnaissance de ces antigènes (par des anticorps monoclonaux) permet de reconnaître l'appartenance de ces cellules à telle ou telle lignée hématopoïétique, de préciser leur degré de différenciation. Les anticorps monoclonaux qui reconnaissant ces antigènes membranaires sont classés selon une nomenclature internationale en *Cluster of Differenciation* (classe de différenciation) ou CD qui, par extension, désigne aussi la structure antigénique reconnue elle-même (ou CDn).

Les lymphocytes comprennent deux sous-populations B et T. Dans le sang normal, la population lymphocytaire T est majoritaire, exprimant toujours l'antigène CD3. Les lymphocytes T se répartissent en lymphocytes T helper amplificateurs de la réponse immune (CD4+) d'une part, lymphocytes T suppresseurs et/ou cytotoxiques (CD8+) d'autre part. L'une ou l'autre des molécules CD4 ou CD8 est exprimée de façon exclusive par la quasi-totalité des lymphocytes T.

Les lymphocytes B sont caractérisés par leurs immunoglobulines (Ig) membranaires spécifiques de la population B. Il est possible de marquer les lymphocytes B soit avec des anticorps marqueurs de l'ensemble des lymphocytes B ou « Pan B » (CD19 et CD20), soit avec des anticorps spécifiques des sous-populations B (CD21 et CD22) ou des lymphocytes B activés (CD23).

Méthode

Après lyse des globules rouges, les différentes populations lymphocytaires sont marquées par des anticorps monoclonaux liés à un fluorochrome. Les cellules fluorescentes sont ensuite comptées en cytométrie en flux (CMF), une technique dans laquelle les cellules en suspension sont guidées et alignées dans une gaine liquide avant de passer devant un faisceau laser. Les phénomènes optiques engendrés permettent la reconnaissance des caractères physiques et immunologiques des cellules. Les automates actuels permettent d'utiliser un grand nombre de marqueurs à la fois, des panels d'anticorps sélectionnés en fonction de l'orientation clinique.

Valeurs usuelles

À faire préciser par le laboratoire faute de standardisation suffisante.
À titre indicatif :

- lymphocytes T (CD3) : 60 à 80 % des lymphocytes circulants (1000 à 3000/µL) ;
- lymphocytes T4 (CD4) : les {2/3} des lymphocytes T ; 40 à 50 % des lymphocytes (plus de 1 500/µL) ;
- lymphocytes T8 (CD8) : le {1/3} des lymphocytes T ; 20 à 30 % des lymphocytes (moins de 1 000/µL) ;
- lymphocytes B (CD 19) : 10 à 15 % des lymphocytes (2 à 500/µL).

Les résultats sont mieux exprimés en valeur absolue afin de tenir compte des variations de la numération lymphocytaire.

Se méfier de possibles variations au cours du nycthémère (faire les prélèvements aux mêmes heures) ou d'un jour à l'autre (ne pas hésiter à refaire la mesure).

Clinique

Déficits immunitaires primitifs

Les déficits immunitaires primitifs sont des affections rares et complexes généralement révélées par des infections à répétition. Certains d'entre eux sont liés à des déficits lymphocytaires.

Un important déficit de lymphocytes B et d'IgG s'observe dans l'agammaglobulinémie liée à l'X (maladie de Bruton) caractérisée, chez le garçon, par des infections respiratoires à répétitions après la première année. Le diagnostic repose sur l'absence de lymphocytes B et d'immunoglobulines sériques. L'évolution se fait vers la dilatation des bronches et l'insuffisance respiratoire chronique. Un diagnostic anténatal est possible (gène btk).

Un déficit en cellules T s'observe dans le syndrome de Di George lié à une anomalie de développement des 3e et 4e arcs branchiaux se révélant en période néonatale par une hypocalcémie sévère responsable de convulsions et des malformations cardiaques. Une aplasie thymique coexiste avec une absence de lymphocytes T.

Des déficits immunitaires combinés sévères (DICS) affectent l'immunité humorale et cellulaire. Ils se révèlent par des infections opportunistes à partir du 3e mois (« enfants bulles »). Il n'y a pas de lymphocytes T ; des lymphocytes B sont parfois présents. Un diagnostic anténatal est possible.

Leucémies

Dans les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL), les plus fréquentes chez l'enfant, reconnues sur l'aspect de la moelle monotone, siège d'une infiltration blastique massive, l'immunophénotypage détermine si les cellules sont de la lignée lymphocytaire B (75 % des cas) ou T.

Les LAL B expriment généralement les antigènes les plus précoces de la lignée CD19, CD22, CD79α, et moins souvent CD20. La majorité sont CD10 (+). Un pronostic défavorable est corrélé à l'absence de CD10 (ce marqueur fut initialement appelé CALLA : *Common Acute Lymphoblastic Leukemia Antigen*).

Les LAL de type T expriment les antigènes CD3, CD7, ainsi que plusieurs autres antigènes diversement associés.

L'immunophénotypage est l'examen central du diagnostic des leucémies lymphoïdes chroniques (LLC), il confirme la présence d'une population monoclonale de lymphocytes B (CD19+ et CD20+) coexprimant CD5, un marqueur habituel des cellules T. Le caractère mononclonal est confirmé par l'expression de la même chaîne lourde (µ le plus souvent) et d'un seul type de chaîne légère kappa ou lambda.

Lymphomes

L'immunophénotypage concourt au classement des lymphomes ayant une expansion sanguine.

Ainsi, les lymphomes à cellules du manteau expriment les molécules CD19, CD20, CD22 et CD43 caractéristiques des cellules B, ainsi que CD5 à la différence des lymphomes folliculaires et sont CD23 (–) à la différence des LLC et des lymphomes folliculaires.

Infection à VIH

Le phénotypage des populations lymphocytaires est de pratique courante depuis l'épidémie de sida, cette affection se caractérisant par une diminution progressive des cellules CD4.

Chez un patient infecté par le VIH, un taux de T4 (CD4) < 300/µL constitue un élément de pronostic défavorable puisque la probabilité de développer un sida dans les 2 ans est alors de 80 %.

Le nombre de CD4 est corrélé avec l'apparition des infections opportunistes. C'est ainsi qu'apparaissent : tuberculose et Kaposi entre 200 et 500 CD4/µL ; pneumocystose entre 100 et 200 CD4/µL ; toxoplasmose cérébrale au-dessous de 100 CD4/µL ; infections à CMV, mycobactérioses, LEMP au-dessous de 50 CD4/µL.

Antigènes	Cellules
CD24	Lymphocytes B
CD20	Cellules préB et lymphocytes B
CD19	Lymphocytes B
CD10	Précurseurs B
CD8	Lymphocytes T
CD4	Lymphocytes T
CD2	Cellules T

Magnésium

Le magnésium (Mg) est un cation intracellulaire surtout présent dans l'os (65 % du Mg). Seul 1 % du capital magnésien circule dans le sang en partie sous forme ionisée, en partie lié aux protéines. La magnésémie résulte d'un équilibre entre les apports alimentaires et les excrétions urinaires et fécales. Elle est un reflet très imparfait du stock de Mg, pouvant rester normale lors de déplétions importantes. Le dosage du magnésium érythrocytaire (trois fois plus élevé que dans le plasma) essaie de palier cet inconvénient. Il postule que les variations de la concentration dans les hématies sont parallèles à celles des autres cellules de l'organisme.

Précautions de prélèvement

Prélèvement veineux sur tube sec pour le magnésium sérique, sur tube hépariné pour le magnésium plasmatique ou globulaire (pas d'EDTA ni d'oxalate ou de citrate).

Ne pas laisser le garrot en place plus d'une minute (la stase veineuse modifie la magnésémie).

La concentration intraglobulaire du magnésium est trois fois supérieure à sa concentration plasmatique. Éviter toute hémolyse pour doser le magnésium sérique ou plasmatique.

Valeurs usuelles

- Plasma : 18 à 22 mg/L, soit 0,75 à 0,95 mmol/L (1,5 à 1,9 mEq/L).
- Hématies : 50 à 75 mg/L, soit 2 à 3 mmol/L (trois fois plus que dans le plasma).

Facteurs de conversion :
- mg × 0,041 = mmol ;
- mmol × 24,3 = mg.

Clinique

Hypermagnésémie (Mg > 1,2 mmol/L)

Cette situation peu fréquente s'observe lorsque la fonction rénale est altérée et/ou lorsqu'une charge très importante en magnésium est administrée soit par voie orale (prise de grandes quantités de laxatifs ou d'antiacides contenant du magnésium), soit par voie intraveineuse (traitement de l'éclampsie). Une hypermagnésémie modérée est habituelle dans l'insuffisance rénale chronique, facilement corrigée par la dialyse.

La plupart des hypermagnésémies sont asymptomatiques : toutefois lorsque d'hypermagnésémie dépasse 2 mmol/L (48 mg/L), des aréflexies tendineuses, des altérations électrocardiographies (allongement de QT) peuvent se manifester. Audelà de 5 mmol/L surviennent des troubles de la conscience et des paralysies.

Hypomagnésémie (Mg < 0,7 mmol/L)

L'hypomagnésémie peut résulter

- d'une carence d'apport si l'on néglige d'apporter cet ion au cours des alimentations parentérales prolongées ;

- de pertes digestives : diarrhées chroniques, malabsorptions, résections grêliques, aspirations ;
- de pertes urinaires dues à des médicaments diminuant la réabsorption tubulaire du magnésium : cisplatine, aminosides, cyclosporine à des traitements prolongés par des diurétiques à fortes doses.

L'alcoolisme est peut-être la cause la plus fréquente de déficit magnésien (des carences alimentaires s'ajoutent sans doute aux pertes urinaires).

L'hypomagnasémie est fréquemment associée à une hypocalcémie ou une hypokaliémie.

Une hypomagnésémie globulaire est fréquente dans la « spasmophilie » ; le lien entre cet état névrotique et le métabolisme du magnésium est inconnu et il n'y a pas lieu de doser le magnésium en cas de spasmophilie.



Métanéphrines urinaires

voir Catécholamines

Métopirone (épreuve à la)

Cette épreuve teste la stimulation de l'axe hypothalamo-corticotrope. La métopirone bloque la synthèse du cortisol au stade de son précurseur immédiat, le 11-désoxy-cortisol ou composé S. La chute de la cortisolémie provoque, par rétrocontrôle, une augmentation de la sécrétion d'ACTH et du 11-désoxycortisol qui peut être appréciée par le dosage de l'ACTH dans le sang, du composé S dans le plasma ou les urines.

Protocole

La métopirone est donnée oralement à la dose de 3 gélules de 250 mg toutes les 4 heures pendant 24 heures (18 gélules) à partir de 8 h du matin.

Prélèvement de sang à 8 h du matin avant la première prise et en fin d'épreuve pour doser l'ACTH (5 mL de sang sur EDTA centrifugé et congelé), le désoxycortisol (composé S), le cortisol (10 mL de sang sur tube sec).

L'épreuve est conduite en milieu hospitalier en raison du risque d'insuffisance surrénale aiguë qui doit être traitée d'urgence. Il est conseillé de ne pas pratiquer l'épreuve chez les patients de plus de 60 ans, les diabétiques, les cardiaques. L'épreuve est contre-indiquée en cas d'insuffisance surrénale périphérique.

Résultats

Normalement, le cortisol devient indosable, passant de 15 à 0,5 ng/mL.

Le composé S est multiplié par 10, passant de 1 à 10 ng/mL.

Clinique

Dans les hypercorticismes métaboliques, la réponse est accrue, voire explosive s'il s'agit d'une maladie de Cushing, c'est-à-dire d'une hypersécrétion d'ACTH par l'hypophyse ; le test est négatif en cas de tumeur surrénalienne ou ectopique.

L'épreuve n'est plus pratiquée dans les insuffisances surrénales lentes.

Microalbuminurie

La présence dans les urines de faibles quantités d'albumine, inférieures à la protéinurie que détectent les bandelettes réactives (300 mg/24 h) mais supérieures à celles de la protéinurie physiologique (30 mg/24 h), est un marqueur de néphropathie débutante particulièrement chez le diabétique et l'hypertendu.
Le terme qui fait référence à la petite quantité de l'albumine et non à sa taille prête à confusion. Sans doute vaudrait-il mieux parler de pauci-albuminurie.

Précautions de prélèvement

Prélever les urines de 24 heures ou les urines nocturnes de 12 heures, dans un récipient propre et stérile pour éviter toute contamination bactérienne (mais sans antiseptique). Le recueil des urines de la nuit est plus simple que celui des urines des 24 heures, et il permet d'éliminer l'interférence d'une possible protéinurie orthostatique physiologique.
Répéter les prélèvements en raison de grandes variations d'un jour à l'autre chez le même patient. Ne prendre en compte que les microprotéinuries présentes à deux examens sur trois pratiqués sur une période allant de 1 à 3 mois (Anaes). Écarter les urines infectées ou hématuriques.
Ne pas pratiquer l'examen en cas de fièvre, d'orthostatisme prolongé ou d'exercice musculaire important.

Valeurs usuelles

Une microalbubinémie se définit par une excrétion urinaire d'albumine comprise entre 30 et 300 mg/24 h ou entre 20 et 200 µg/min.

Interprétation

La microalbuminurie est un marqueur prédictif de l'apparition de néphropathie, notamment chez le diabétique et en cas d'hypertension :

- chez le diabétique de type 1 ou de type 2, une microalbuminurie fait craindre une néphropathie dans les 10 années suivantes (risque × 20) ;
- chez le diabétique non insulinodépendant de type 2, une microalbuminurie est un facteur de risque cardiovasculaire ;
- chez l'hypertendu diabétique ou non, une microprotéinurie est un facteur de risque de maladie coronaire (risque × 4).

Mononucléose infectieuse

Le diagnostic de mononucléose infectieuse (MNI) est surtout sérologique, car l'isolement du virus d'Epstein-Barr (EBV) dans les lymphocytes B humains n'est pas de pratique courante.

Anticorps hétérophiles

Le sérum humain normal contient une agglutinine antimouton qui est dirigée contre l'antigène hétérophile de Forsman.
Au cours de la MNI, le titre d'anticorps hétérophiles anti-hématies de mouton augmente comme l'ont montré Paul et Bunnell, et ces anticorps acquièrent deux spécificités supplémentaires, celle d'agglutiner les globules rouges de bœuf (Davidsohn) et celle de ne pas être absorbés par les cellules de rein de cobaye (ou de hamster) à la différence des anticorps de Forsman normaux.

Réaction de Paul et Bunnell

La réaction de Paul-Bunnell-Davidsohn (PBD) consiste donc à :

- à mettre en évidence une agglutinine antiglobules rouges de mouton, en mélangeant le sérum du malade et des globules rouges de mouton ;
- préciser la nature de cette agglutinine, en essayant de la fixer (en vain) sur du rein de cobaye et en la fixant sur des globules rouges de bœuf.

Dans la mononucléose infectieuse, la réaction de PBD est positive à la fin de la 1re semaine et le reste de 3 mois à 1 an, à des taux compris entre 1/160 et 1/1280.

MNI test

Assez longue à réaliser, la réaction de PBD peut être remplacée par une réaction rapide (1 heure) et simple, sur lame, également spécifique de l'anticorps hétérophile de la mononucléose : le MNI test.
Si le MNI test est négatif, il est inutile de le confirmer par un test de PBD puisqu'il détecte les mêmes anticorps et ne donne pas de faux négatifs. Un MNI test positif doit, en revanche, être confirmé par une réaction de PBD car il comporte quelques faux positifs.

Anticorps anti-EBV

La réaction de PBD tend à être remplacée par la recherche d'anticorps spécifiques dirigés :

- les uns contre l'antigène de la capside virale : anticorps anti-VCA (*Viral Capsid Antigen*) ;
- les autres contre des antigènes non structuraux du virus mais codés par lui et apparaissant dans les cellules qu'il infecte : antigène précoce EA (*Early Antigen*) et antigène nucléaire EBNA (*Epstein Barr Nuclear Antigen*).

Les anticorps anti-VCA de classe IgM apparaissent précocement, dès les premiers signes cliniques, et persistent 2 à 3 mois. Ce sont les meilleurs témoins de la maladie. Des anticorps de classe anti-VCA IgG apparaissent en même temps qu'eux et per-

sisteront la vie durant. En revanche, au moment de la maladie, il n'y a pas ou très peu d'anticorps anti-EBNA. Ils apparaîtront 2 ou 3 mois plus tard et persisteront à vie. Aussi le diagnosic de mononucléose infectieuse est-il posé sur la présence d'anticorps anti-VCA (IgG VCA) et l'absence d'anticorps anti-EBNA (IgG EBNA). Il est confirmé par la mise en évidence d'anticorps anti-VCA de la classe des IgM (IgM VCA).
Les anticorps dirigés contre l'antigène précoce (anti-EA), très peu nombreux au début de la maladie, témoignent d'une réplication virale importante. Ils disparaissent normalement en quelques mois. Leur recherche est utilisée pour suivre l'évolution des formes anormalement prolongées (plus de 6 mois).
Une réactivation de l'infection à EBV est possible au cours de traitements immunosuppresseurs utilisés lors de transplantations et chez les patients infectés par le VIH. Elle est associée à des lymphomes. Elle est détectée par la mise en évidence du génome viral dans les cellules mononucléées par PCR.
Les enfants de moins de 4 ans et 10 % des adultes ne fabriquent pas d'anticorps hétérophiles. Chez eux, réaction de PBD et MNI test sont négatifs.



Mucoviscidose (dépistage)

voir Guthrie (test de)

Myélogramme

L'étude des cellules observées sur un frottis de moelle osseuse est couramment utilisée pour le diagnostic des cytopénies, des leucémies, des métastases.

Prélèvement

Par ponction du manubrium sternal ou de la crête iliaque avec un trocart de Mallarmé, puis aspiration à la seringue. Le frottis est étalé sur plusieurs lames, séché à l'air et coloré au May-Grünwald-Giemsa.

Lecture

Le myélogramme ne donne pas de chiffres absolus, mais seulement des pourcentages de cellules médullaires. Il est donc important de préciser, outre la qualité du frottis, sa richesse en cellules, appréciée au faible grossissement et généralement cotée en + (de + moelle pauvre à ++++ moelle particulièrement riche).
Le taux respectif des grandes lignées cellulaires tourne autour de 25 % pour la lignée rouge, de 60 % pour la lignée granuleuse (le rapport entre les deux lignées étant de 1/4 à 1/3), et de 20 % pour les éléments non myéloïdes.

Valeurs usuelles

La formule normale est proche de la suivante (en pourcentages) :

Paramètre	Enfant < 2 ans	Adulte
Hémoblastes (cellules indifférenciées)	2 à 4	1 à 2
Lignée granulocytaire – Myéloblastes – Promyélocytes – Myélocytes neutrophiles – Métamyélocytes – Polynucléaires neutrophiles Lignées basophile et éosinophile	 0,5 à 1 1 à 2 5 à 10 5 à 15 15 à 20 1 à 4	50 à 70 0,5 à 2 2 à 6 5 à 12 10 à 20 15 à 30 1 à 4
Lignée rouge – Proérythroblastes – Érythroblastes basophiles – Érythroblastes polychromatophiles – Normoblastes	 0,5 à 2 1 à 4 5 à 10 5 à 15	15 à 30 0,5 à 2 2 à 5 5 à 12 10 à 15
Lymphocytes, plasmocytes	30 à 50	5 à 15
Lignée monocytaire	0,5 à 2	2 à 3

La lignée plaquettaire n'est pas comptée car les mégacaryocytes sont inégalement répartis selon les zones du frottis et rares. Ils sont recherchés dans les franges du frottis et leur présence est simplement signalée.

Myoglobine

La myoglobine intervient dans l'oxygénation musculaire. C'est « l'hémoglobine du muscle ». Elle passe dans le sérum et dans l'urine en cas de nécrose ou de traumatisme musculaire.

Valeurs usuelles

Dans le sérum : < 90 µg/L.
Normalement, l'urine ne contient pas de myoglobine.

Clinique

Syndromes d'écrasement et rhabdomyolyses non traumatiques

La myoglobine apparaît dans le sérum en cas de syndromes d'écrasement ou de rabdomyolyse non traumatique comme en réalisent les efforts musculaires intenses et prolongés, les compressions musculaires au cours des pertes de conscience prolongées (comas, drogues, alcool), mais aussi certains médicaments (statines).
L'insuffisance rénale aiguë en constitue la complication majeure. Les urines sont colorées en rouge « Porto » et foncent en vieillissant. Les bandelettes *Hémastix* y décèlent la présence de pigments ferriques alors qu'il n'y a pas d'hématies dans le culot de centrifugation urinaire. La créatininémie est relativement plus élevée que l'urée sanguine (en raison de la destruction musculaire). L'hypocalcémie est constante, parfois importante, < 1,8 mmol/L, liée au dépôt de calcium dans les masses musculaires. Les CPK sont massivement augmentées, jusqu'à 1 000 fois la normale, traduisant la lyse musculaire.

Cardiopathies ischémiques

La myoglobine est un marqueur précoce de l'infarctus du myocarde. Elle augmente dans le sérum, au-delà de 90 µg/L, dès la 2e-3e heure, et sa concentration maximale se situe vers la 8e-10e heure. Son dosage peut être couplé à celui des troponimes ultrasensibles presque aussi précoces et beaucoup plus spécifiques.



Neuron Specific Enolase (NSE)

voir Énolase neurospécifique

Numération formule sanguine (NFS) hémogramme

Examen le plus demandé en pratique quotidienne (parfois d'ailleurs avec une fréquence excessive) apportant des renseignements dans des domaines dépassant largement celui de l'hématologie, la numération formule sanguine ou hémogramme comprend la numération des éléments figurés du sang, le dosage de l'hémoglobine, la mesure de l'hématocrite, le calcul du nombre et du pourcentage des différentes catégories de globules blancs (formule sanguine).

Précautions de prélèvement

Prélèvement de sang veineux sur EDTA (un anticoagulant sec, ce qui permet d'éviter les erreurs de comptage dues à la dilution du sang par un excès d'anticoagulant liquide comme l'héparine) ou de sang capillaire (pulpe du doigt, talon chez le nourrisson) dans des microtubes calibrés.

Il est inutile que le patient soit à jeun ; la digestion provoque certes une leucocytose mais très discrète, < 5 %. En revanche, il doit être au repos car l'effort physique, même bref, peut provoquer des hyperleucocytoses.

Technique

Aujourd'hui, la NFS est réalisée par des automates, qui comptent les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes, dosent l'hémoglobine, calculent ou mesurent l'hématocrite et les constantes érythrocytaires, établissent la formule leucocytaire.

Ces appareils sont précis, rapides et fiables.

Globules rouges (érythrocytes)

Valeurs usuelles

Le taux d'hémoglobine est exprimé en g/dL (rarement en µmol/L), l'hématocrite (pourcentage du volume sanguin occupé par les globules rouges) en fraction de litre.

	Globules rouges (T/L)	Hémoglobine (g/dL)	Hématocrite (L/L)
Homme	4,5 à 6,2	13 à 18	0,40 à 0,54
Femme	4 à 5,4	12 à 16	0,35 à 0,47
Enfant (1 an)	3,6 à 5	12 à 16	0,36 à 0,44
Nouveau-né	5 à 6	14 à 20	0,44 à 0,60

Constantes érythrocytaires

À partir du nombre des globules rouges, du taux de l'hémoglobine et de l'hématocrite sont calculés des indices globulaires ou constantes érythrocytaires. Ces indices sont fournis par les compteurs électroniques mais peuvent aussi être calculés facilement en cas d'utilisation de méthodes manuelles (en urgence par exemple).

Le volume globulaire moyen (VGM) est donné par la formule :

VGM = hématocrite/nombre de globules rouges

Il est exprimé en femtolitre (fL). 1 fL = 1 μm^3.

La concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) exprime, en g/dL (ou en %), la concentration moyenne en hémoglobine des globules rouges :

CCMH = hémoglobine/hématocrite

La teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) exprime en pg/cellule (1 pg = 10^{-12} g), la quantité d'hémoglobine contenue dans un globule rouge :

TCMH = hémoglobine/nombre de globules rouges

Valeurs normales des constantes érythrocytaires

<table>
<tr><th></th><th>VGM (fL)</th><th>CCMH (g/dL)</th><th>TCMH (pg)</th></tr>
<tr><td>Adulte</td><td>85 à 98</td><td rowspan="3">32 à 36</td><td>27 à 32</td></tr>
<tr><td>Enfant (> 1 an)</td><td>70 à 86</td><td>24 à 31</td></tr>
<tr><td>Nouveau-né</td><td>100 à 110</td><td>29 à 37</td></tr>
</table>

Chez l'adulte, un VGM inférieur à 85 fL définit la microcytose, un VGM supérieur à 95 fL la macrocytose. Une CCMH inférieure à 32 g/dL traduit une hypochromie, une CCMH comprise entre 32 et 36 g/dL une normochromie (il n'y a pas d'hyperchromie). Moins utilisée que la CCMH, la TCMH est plus sensible qu'elle pour juger d'une hypochromie.

Réticulocytes

Les réticulocytes sont des globules rouges en circulation depuis moins de 48 heures. On les reconnaît grâce à une coloration spéciale qui met en évidence le réticulum (réticulocytes) dont ils sont pourvus et qui est constitué de restes ribosomiaux. Leur numération est réalisée par la plupart des automates.

Le taux normal des réticulocytes est de 25 à 100 G/L (il doit toujours être exprimé en nombre absolu). La réticulocytose qui traduit la production médullaire de globules rouges dans les dernières 48 heures distingue les anémies régénératives où la réticulocytose est > 150 G/L et les anémies arégénératives.

Globules blancs (leucocytes)

Numération

La numération des globules blancs est assurée par les automates qui reconnaissent les cellules nucléées. Le nombre de leucocytes est élevé chez le nouveau-né.

Numération globulaire normale (système international d'unités)

	Hématies (T/L)	Leucocytes (G/L)
Homme	4,5 à 6,2	4 à 10
Femme	4 à 5,4	4 à 10
Enfant (> 1 an)	3,6 à 5	4 à 12
Nouveau-né	5 à 6	10 à 25

Formule sanguine (formule leucocytaire)

La numération des éléments figurés du sang et le calcul des constantes érythrocytaires sont complétés par l'établissement de la formule sanguine, c'est-à-dire la mesure du nombre de chacune des catégories de leucocytes par unité de volume.
La formule peut être établie au microscope sur un frottis sanguin ou – mieux – par un automate intégrant la formule sanguine au circuit de la numération.
L'interprétation d'une formule sanguine doit se faire à partir des nombres absolus ; les pourcentages sont source de confusion (soi-disant « inversions » de la formule sanguine).

Formule sanguine normale chez l'adulte

Catégories de leucocytes	Valeurs absolues (G/L ou 10^9/L)
Polynucléaires neutrophiles	1,5 à 7
Polynucléaires éosinophiles	< 0,5
Polynucléaires basophiles	< 0,05
Lymphocytes	1 à 4
Monocytes	0,1 à 1

Chez le nouveau-né, la formule sanguine est proche de celle de l'adulte avec toutefois une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles (6 à 25 G/L) qui disparaît en quelques semaines. Chez l'enfant se produit une lymphocytose physiologique pouvant aller jusqu'à 10 G/L. Le retour à la formule de l'adulte se fait entre 6 et 10 ans.

Numération des plaquettes

voir Plaquettes

OH progestérone 17

voir Progestérone

Orosomucoïde

voir inflammation

Oxyde de carbone (carboxyhémoglobine)

L'oxyde de carbone est une cause fréquente d'intoxication volontaire ou accidentelle. La plupart des hôpitaux disposent donc des moyens de le doser.

Précautions de prélèvement

Prélèvement de sang artériel (en même temps que les gaz du sang) sur fluorure de sodium associé à de l'héparine (pas d'oxalate). Tube bien rempli, fermé, sans espace gazeux. Dosage immédiat.

Valeurs usuelles

Les résultats, jadis rendus en % de carboxyhémoglobine par rapport à l'hémoglobine totale, sont exprimés aujourd'hui :

- soit en mL d'oxyde de carbone pour 100 mL de sang (1 mL de CO pour 100 mL correspond environ à 4 % de carboxyhémoglobine) ;
- soit en mmol/L.

Facteurs de conversion :

- mmol/L × 2,22 = mL/100 mL ;
- mL/100 mL × 0,45 = mmol/L.

L'oxycarbonémie normale est inférieure à 0,50 mL/100 mL chez le non-fumeur (< 2 % de carboxyhémoglobine). Elle est de l'ordre de 1 mL/100 mL chez les tabagiques et peut atteindre 2 mL/100 mL (8 % de carboxyhémoglobine) chez les grands fumeurs.

Intoxication oxycarbonée

On peut considérer qu'il y a une intoxication aiguë à partir de 3 mL/100 mL (soit 12 % de carboxyhémoglobine). Céphalées et confusion apparaissent vers 6-8 mL/100 mL, coma, convulsions vers 10-12 mL/100 mL.
La sensibilité au monoxyde de carbone varie selon les sujets. Elle est plus grande chez les patients souffrant d'un déficit en oxygène : anémiques, insuffisants respiratoires ou cardiaques.
Une oxygénothérapie délivrée pendant les premiers secours peut abaisser la concentration de CO. En tenir compte dans l'indication d'une oxygénothérapie hyperbare.
La demi-vie de la carboxyhémoglobine est de 5 heures. Un résultat normal ne doit pas faire douter du diagnostic ; il peut s'agir d'un retard au prélèvement. Si le diagnostic a été envisagé trop tard pour que le dosage donne des résultats, penser à demander à la Ddass de faire rechercher du CO au domicile du patient. Toute concentration supérieure à 50 ppm (parties par million) est anormale.

Paludisme

Le paludisme est fréquent dans toute la zone tropicale comprise entre 25° de latitude nord et 25° de latitude sud. Il doit être recherché – quasi systématiquement – chez tout patient fébrile de retour de cette zone.

Frottis

Lorsqu'un paludisme est suspecté, les parasites sont d'abord recherchés sur un frottis sanguin, coloré au May-Grünwald. Une lecture prolongée (20 min) est nécessaire. Mais même à ce prix, l'examen ne dépiste pas les parasitémies inférieures à 150 parasites/µL. En cas de suspicion clinique, il faut recourir à la goutte épaisse, une technique de concentration s'effectuant sur une plus grande quantité de sang que le frottis.

Goutte épaisse

Une grosse goutte de sang est prélevée au bout du doigt, déposée au centre d'une lame puis défibrinée en tournant régulièrement le coin d'une lamelle dans la goutte tout en l'étalant d'un mouvement de spirale. La goutte est alors séchée à plat 24 heures à température du laboratoire pour éviter son décollement. Elle est colorée au Diff-Quick ou au Giemsa.

Sur la goutte épaisse, où les hématies ont disparu, les parasites apparaissent bien, même s'ils sont peu nombreux. Un prélèvement sur anticoagulant suivi d'un laquage à la saponine améliore encore la sensibilité qui est de l'ordre de 5 à 15 parasites/µL. La technique permet également de réaliser une numération parasitaire.

Elle a l'inconvénient d'être lente mais des techniques dérivées dites « rapides » donnent un résultat dans l'heure.

Elle ne permet guère le diagnostic d'espèces car les hématies sont lysées et c'est leur forme qui sert à la reconnaissance des espèces.

Sérodiagnostic

La recherche d'anticorps antipalustres se fait généralement en IFI ou en Elisa.

Un taux > 1/80 indique un paludisme récent (des taux > 320 sont ordinairement observés).

Le sérodiagnostic est intéressant lorsque la parasitémie est faible, rendant les recherches de parasites sur les frottis difficiles.

Reconnaissance des espèces

Plasmodium falciparum, espèce la plus fréquemment rencontrée, présente dans toute la zone intertropicale, est aussi la plus dangereuse, responsable de formes mortelles. La mise en évidence de *Plasmodium falciparum* implique de rassembler rapidement les éléments de gravité (OMS 2000) :

- parasitémie (% des hématies parasitées) élevée > 5 % ;
- existence d'une insuffisance rénale (créatinine > 265 µmol/L) et/ou d'une anémie (< 6 g d'Hb/100 mL), d'une acidose (bicarbonates < 15 mmol/L), d'une hypoglycémie < 2,2 mmol/L, d'une lactatémie > 5 mmol/L, d'une bilirubine > 25 µmol/L ;
- présence de troubles de la conscience, de convulsions, de troubles de l'hémostase.

S'il s'agit d'une autre espèce : *Plasmodium malariae, Plasmodium ovale, Plasmodium vivax*, le pronostic vital n'est pas en jeu.
Si frottis et gouttes épaisses restent négatifs et si le diagnostic clinique d'accès palustre est probable, ne pas hésiter à mettre en route un traitement spécifique sans attendre les résultats.

Remarque

Un paludisme à *Plasmodium falciparum*, s'il est traité correctement dès les premiers signes (fièvre, céphalée, frissons, troubles digestifs), n'évolue pas vers la gravité.

Papillomavirus (HPV)

voir Frottis utérin

Paracétamol (dosage)

Le paracétamol à doses massives provoque une hépatite cytolytique qui peut être mortelle. Bien que ce mode de suicide soit plus courant dans les pays anglo-saxons que dans notre pays, les services d'urgences sont régulièrement confrontés à cette intoxication. L'acétylcystéine est un traitement efficace, susceptible de prévenir la cytolyse hépatique massive, mais n'a de chance de succès qu'à condition d'être donnée dans les toutes premières heures. D'où l'intérêt d'un dosage précoce.

Toxicologie

L'absorption du paracétamol est rapide et totale. Le pic plasmatique est atteint en 1 heure environ. Le métabolisme est essentiellement hépatique. La dose maximale est de 4 g/24 h chez l'adulte, de 60 mg/kg chez l'enfant.

Un risque létal existe pour une dose supposée ingérée (DSI) > 10 g chez l'adulte, de 100 mg/kg chez l'enfant. Le risque d'hépatite est réel à partir d'une DSI de 8 g. La dose toxique est plus basse en cas d'alcoolisme, de déficit en glutathion (antirétroviraux).

L'hépatite se traduit par une cytolyse intense (transaminases × 1 000), une insuffisance hépatique sévère (taux de prothrombine effondré), une acidose grave.

Résultats

Les résultats sont rendus en mg/L ou en µmol/L (1 000 µmol = 150 mg). Ils sont interprétés au moyen de l'abaque de Rumack et Matthews (joint ordinairement aux résultats) qui indique les risques de survenue d'une hépatite grave en fonction de la concentration plasmatique de paracétamol et du temps écoulé depuis l'ingestion (il ne peut donc être uilisé que si l'heure de la prise est connue).

Il y a risque d'hépatite mortelle si la paracétamolémie est > 300 mg/L (2 000 µmol/L) à la 4e heure et 45 mg/L (300 µmol/L) à la 15e heure.

Il y a risque d'hépatite grave lorsque la paracétamolémie dépasse 200 mg/L (1 333 µmol/L) à la 4e heure et 30 mg/L (200 µmol/L) à la 15e heure.

Remarque

L'administration précoce de N-acétyl-cystéine est très efficace et bien tolérée. Il est justifié de la prescrire systématiquement sans attendre les résultats de l'analyse toxicologique sur la seule notion d'une intoxication volontaire quelle que soit l'heure ou la dose ingérée.

Parathormone (PTH) (parathyrine)

La parathormone (PTH) produite par les glandes parathyroïdes est, avec la vitamine D, la principale hormone de régulation du métabolisme phosphocalcique. Elle augmente la réabsorption tubulaire du calcium et la calcémie. Elle diminue la réabsorption tubulaire du phosphore et la phosphorémie. La régulation de sa sécrétion est assurée par la concentration en calcium ionisé (plus la calcémie s'élève plus la sécrétion parathyroïdienne diminue et inversement) et par celle des phosphates (plus la phosphorémie s'élève, plus la sécrétion parathyroïdienne augmente et inversement). Couramment dosée, elle fait maintenant partie du « bilan » phosphocalcique.

Précautions de prélèvement

Prélèvement sur tube sec ou EDTA, le matin à jeun, après 7 h, dans la glace, en évitant l'hémolyse.
Dosage le même jour du calcium, du phosphore sanguins, de l'albumine et de la créatinine.
Envoi immédiat au laboratoire (pour centrifugation et congélation immédiate).

Valeurs usuelles

12 à 65 pg/mL.
Les résultats peuvent varier en fonction des anticorps utilisés par le laboratoire.
La PTH circule dans le plasma sous la forme d'une hormone active, la parathormone dite « intacte », ou entière, 1-84 PTH (84 acides aminés) et de fragments biologiquement inactifs. Certains laboratoires dosent l'hormone « bio-intacte » ne comprenant pas le fragment 7-84 (l'un des fragments reconnus et dosés par la mesure de l'hormone intacte). L'Intérêt de ce dosage dit de troisième génération n'est pas évident.

Clinique

Pour pouvoir interpréter correctement la concentration de PTH, il faut connaître la calcémie dosée sur la même prise de sang.

Parathormone élevée

Hyperparathyroïdie primaire

Une PTH élevée associée à une hypercalcémie évoque immédiatement une hyperparathyroïdie primaire. L'hyperparathyroïdie primaire se révèle parfois par une lithiase rénale, une ostéite fibrokystique, une faiblesse musculaire. C'est rare. Le plus souvent, elle est asymptomatique, découverte fortuitement sur une hypercalcémie modérée (calcémie > 105 mg/L ou 2,63 mmol/L) et stable au cours des années. Elle est due à un adénome unique dans 80 % des cas. Le diagnostic est porté sur une parathormone élevée ou normale-haute inappropriée à l'hypercalcémie. Une hypophosphatémie est inconstamment retrouvée, due à la diminution de la réabsorption tubulaire du phosphore en rapport avec l'hypersécrétion de PTH. L'hyperparathy-

roïdie s'observe chez la femme de plus de 60 ans. Avant 40 ans, il est pertinent d'évoquer une néoplasie endocrinienne multiple (NEM).

Hyperparathyroïdie secondaire

Une PTH élevée associée à une hypocalcémie évoque une hyperparathyroïdie secondaire. L'insuffisance rénale chronique se complique dès qu'elle est sévère (clairance de la créatinine < 20-25 mL/min) d'une hyperparathyroïdie secondaire destinée à lutter contre l'hypocalcémie et l'hyperphosphorémie. Elle peut provoquer une ostéodystrophie. Le dosage systématique de la PTH, dès que la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min, permet de la reconnaître. Elle est prévenue par l'apport de vitamine D et de calcium. En cas de dialyse, il est recommandé de maintenir la concentration de PTH active entre 150 et 300 pg/mL.

La carence ou l'insuffisance en vitamine D (qu'elles soient dues à un défaut de production de vitamine D ou à une malabsorption) provoquent une hyperparathyroïdie réactionnelle parfois importante. La calcémie basse s'associe à une hypophosphatémie. La vitamine D est < 30 ng/mL. La PTH peut être très élevée.

Parathormone basse

Hypoparathyroïdie

L'hypoparathyroïdie parfois due à l'ablation malencontreuse des parathyroïdes au cours d'une thyroïdectomie peut aussi être idiopathique, associée à une maladie auto-immune polyglandulaire, ou secondaire à une hémochromatose. L'hypocalcémie est profonde, la phosphorémie élevée, la PTH basse ou subnormale.

Les hypomagnésémies sévères (< 0,4 mmol/L) de l'alcoolisme chronique et des malabsorptions s'accompagnent d'une diminution de sécrétion de PTH et d'une résistance à l'action de l'hormone dont le mécanisme est mal connu.

Hypercalcémies malignes

Le syndrome d'hypercalcémie humorale maligne complique les cancers et certains lymphomes. Le tableau est proche de l'hyperparathyroïdie primitive mais avec une PTH basse. L'hypercalcémie peut s'accompagner (cancers de la prostate, du sein) ou non (cancers du poumon, du rein, de la vessie) de métastases osseuses. Il est dû à la synthèse de PTHrP, un précurseur de peptides actifs communs avec ceux de la PTH, qui peut être dosé (valeurs usuelles < 2,5 nmol/mL).

Pseudo-hypoparathyroïdie

La pseudo-hypoparathyroïdie est due à une résistance périphérique à la PTH. Le tableau est celui d'une hypoparathyroïdie avec hypocalcémie mais la PTH est élevée, ce qui traduit une résistance à l'action de la PTH. L'ostéodystrophie héréditaire d'Albright en est la forme la plus habituelle. C'est une maladie familiale à transmission autosomique dominante. Les sujets sont de petite taille, obèses, avec une bradymétacarpie. La PTH est élevée. L'AMPc néphrogénique n'augmente pas après administration d'hormone parathyroïdienne synthétique (ce qui démontre la résistance à l'hormone).

Paul-Bunnell-Davidsohn (réaction de)

voir Mononucléose infectieuse

Peptide C (ou peptide de connexion)

Le peptide C (peptide de connexion) unit les chaînes A et B de l'insuline dans la molécule de pro-insuline. Celle-ci est ensuite scindée en insuline et peptide C qui se trouvent en quantités équimolaires dans le sang. Le peptide C n'est pas métabolisé dans le foie. Il est éliminé dans les urines où il peut être dosé. Il n'est pas reconnu par les anticorps dirigés contre l'insuline.
Le dosage du peptide C, témoin passif de la sécrétion d'insuline, permet d'évaluer l'insulinosécrétion chez les diabétiques même traités par l'insuline (alors que la production naturelle d'anticorps gêne le dosage de celle-ci).

Valeurs usuelles

Dans le sang, les valeurs usuelles sont généralement comprises entre 0,5 et 5 ng/mL (0,2 à 1,7 nmol/L) chez l'adulte.
En fait, ces valeurs basales sont peu discriminatives et le peptide C est généralement dosé avant et après épreuve de jeûne, stimulation par le glucagon (1 mg par voie IV) ou l'arginine (25 g par voie IV en 30 minutes). Le taux de base est multiplié par 2 ou 3 chez le sujet normal.

Clinique

Diabète sucré

Chez le diabétique insulinodépendant (type 1), le dosage du peptide C permet d'évaluer la fonction résiduelle des cellules bêta-langheransiennes, ce qui peut être intéressant car les patients conservant une sécrétion résiduelle d'insuline ont un diabète plus stable et plus facile à équilibrer. Dans ce cas, l'injection de glucagon stimule la sécrétion du peptide C dont le taux de base est au moins doublé.
Chez le diabétique non insulinodépendant (type 2), un peptide C diminué et une stimulation par le glucagon inefficace justifient le passage à l'insuline. À l'inverse, un taux de peptide C proche de la normale et une bonne réponse post-stimulative sont autant d'arguments pour arrêter une insulinothérapie jugée un moment nécessaire.

Hypoglycémies

Dans les insulinomes (nésidioblastomes), la sécrétion du peptide C n'est pas suppressible par l'hypoglycémie que provoque le jeûne car l'hypersécrétion insulinique est autonome. L'insulinome est le plus souvent recherché dans le cadre d'une hypoglycémie organique, plus rarement dans celui du bilan d'une néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1). Le diagnostic biologique repose sur le

dosage du peptide C lors d'une glycémie veineuse inférieure à 0,45 g/L au cours d'une épreuve de jeûne. L'insulinémie est supérieure à la valeur seuil classique de 3 µUI/mL et le peptide C plasmatique élevé.
Dans les hypoglycémies factices dues à l'injection clandestine d'insuline, la concentration du peptide C est très basse, freinée par l'hypoglycémie, alors que l'insulinémie est très élevée.

Phénobarbital

voir Antiépileptiques

Phénotypage des lymphocytes

voir Lymphocytes (phénotypage)

Phosphatases acides Dosage obsolète

voir PSA

Phosphatases alcalines

Ces enzymes membranaires sont présentes dans la plupart des tissus de l'organisme mais surtout dans l'os et dans le foie qui assure en outre leur élimination biliaire. Aussi les phosphatases alcalines (PAL) sont-elles dosées pour reconnaître les affections hépatiques ou osseuses.

Précautions de prélèvement

Prélever sur sang total hépariné (fluorure, oxalate ne conviennent pas) ou sur tube sec. Attention : l'hémolyse fausse le dosage (phosphatases alcalines érythrocytaires).

Valeurs usuelles

Avec la méthode recommandée par la Société française de biologie clinique, à 30 °C :

- chez l'adulte : de 50 à 130 UI/L ;
- chez l'enfant : de 100 à 200 UI/L.

Les PAL comprennent plusieurs iso-enzymzes. C'est l'activité totale qui est dosée. Les chiffres plus élevés de l'enfant sont liés à la croissance osseuse, les valeurs maximums étant observées chez le nourrisson (entre 100 et 280 UI/L), et à la puberté (entre 90 et 300 UI/L).

Chez la femme enceinte, les PAL s'élèvent régulièrement de la 16e semaine jusqu'au terme (N × 2 ou 3) en raison de l'apparition de la phosphatase alcaline placentaire. Les hypolipémiants, les corticoïdes, les œstroprogestatifs diminueraient les PAL, alors que les anticonvulsivants (phénobarbital et carbamazépine), la ciclosporine, l'érythromycine, l'INH, les hypoglycémiants oraux les augmenteraient.

Clinique

Élévation des PAL

Élévation d'origine hépatique

L'élévation des PAL est un bon signe de cholestase, qu'elle soit intra ou extra-hépatique. Une cholestase se reconnaît à l'élévation concomitante des gamma-GT (à la différence des affections osseuses). Elle peut être confirmée par le dosage de la 5'nucléotidase. Les cholestases intra-hépatiques les plus fréquentes sont dues aux hépatites médicamenteuses, virales ou alcooliques. Les cholestases extra-hépatiques ont pour causes la lithiase du cholédoque et le cancer du pancréas.

Principales causes de cholestase

Cholestases inta-hépatiques	Cholestases extra-hépatiques
Hépatites médicamenteuses Hépatite alcoolique Hépatites virales Cirrhose biliaire primitive Cholestase gestationnelle Métastases hépatiques	Lithiase cholédocienne Cancer du pancréas Ampulome vatérien Cholangite sclérosante Cancer des canaux biliaires

Élévation d'origine osseuse

En l'absence de cholestase, l'élévation des PAL reflète l'augmentation de l'activité ostéoblastique, c'est-à-dire l'accroissement de l'ostéoformation.

- Chez l'enfant, le rachitisme en est la cause principale.
- Chez l'adulte, c'est dans la maladie de Paget, où l'hyper-remaniement osseux est particulièrement important, que l'élévation des PAL est la plus marquée (jusqu'à N $\times$ 30).

Elle est importante dans les ostéomalacies par carence en vitamine D, les hyper-parathyroïdies avec lésions osseuses, les métastases osseuses condensantes (cancer de la prostate).

Diminution des PAL

Une diminution des phosphatases alcalines plasmatiques ne s'observe que dans l'exceptionnelle hypophosphaturie héréditaire (hypophosphatasie), à transmission autosomale récessive, caractérisée par un rachitisme, des troubles dentaires précoces (chute des dents dès la 20e année), une chondrocalcinose.

Remarque

Les PAL restent normales en cas d'ostéoporose (sauf en cas de tassement vertébral récent où elles peuvent être multipliées par 2 ou 3), de myélome, de métastases ostéolytiques (cancers du sein).
Les PAL peuvent être dosées comme marqueurs osseux spécifiques en séparant les iso-enzymes hépatiques et osseuses par électrophorèse ou précipitation. Des dosages utilisant un Ac spécifique de l'iso-enzyme osseuse sont en cours de mise au point.

Phosphore sanguin (phosphatémie)

Absorbé par l'intestin, éliminé par le rein en mêmes quantités, le phosphore, comme le calcium, est stocké dans les os. Il est aussi présent dans les tissus mous où il participe aux processus énergétiques de phosphorylation (ATP) et aux processus d'information hormonale (AMPc). Dans le sang, la concentration du phosphore inorganique (phosphates), celle qui est dosée, est faible, de l'ordre de 1 mmol/L. Elle est régulée notamment par la PTH qui contrôle la réabsorption tubulaire du phosphore (donc son élimination urinaire).

Précautions de prélèvement

Prélever à jeun afin d'éviter les variations postprandiales (l'hyperglycémie diminue la phosphorémie) et le matin en raison de variations nycthémérales. Se garder de toute hémolyse car la concentration en phosphates est élevée dans les globules rouges.
Le sang doit être centrifugé sans délai et le dosage effectué dans les 2 heures.

Valeurs usuelles

- Adulte : 0,80 à 1,60 mmol/L (25 à 50 mg/L).
- Valeurs plus élevées chez l'enfant.
- Nourrisson : 1,6 à 2,2 mmol/L (50 à 70 mg/L).

Facteurs de conversion :
- mg × 0,032 = mmol ;
- mmol × 31 = mg.

Clinique

Hyperphosphatémie (phosphore > 1,60 mmol/L ou 50 mg/L)

Hyperphosphatémie aiguë

Une hyperphosphatémie aiguë peut être due au *transfert du phosphore vers le secteur extracellulaire*, à partir des cellules au cours de chimiothérapies très cytolytiques, de rhabdomyolyses, des hyperthermies malignes, des grandes hémolyses ou à partir du compartiment osseux au cours des ostéolyses métastatiques étendues.

Insuffisance rénale

La cause de loin la plus fréquente de l'hyperphophatémie est l'insuffisance rénale chronique. Elle s'accompagne d'une hypocalcémie et d'une hypercalciurie. L'hyperphosphatémie est une manifestation tardive de l'insuffisance rénale chronique car la rétention phosphatée induit précocement une hyperparathyroïdie secondaire qui, en diminuant la réabsorption tubulaire du phosphore, maintient une concentration plasmatique normale en phosphate tant que la clairance de la créatinine reste au-dessus de 20-25 mL/min. Les phosphates sont difficiles à éliminer par dialyse. Au stade terminal de l'IRC, l'hyperphosphorémie expose aux précipitations calciques dans les tissus mous, source de prurits (secondaires aux dépôts sous-cutanés), de calcifications cardiovasculaires. L'hypocalcémie secondaire à la précipitation de phosphates de calcium peut entraîner crampes musculaires et tétanie.

Hypoparathyroïdie

Dans l'hypoparathyroïdie, qu'elle soit chirurgicale ou idiopathique, associée à une maladie auto-immune ainsi que dans la pseudo-hypoparathyroïdie par résistance rénale à l'action de la PTH (ostéodystrophie héréditaire d'Albright), le déficit hormonal augmente la réabsorption tubulaire de phosphate. Toutefois la phosphatémie excède rarement 1,8 mmol/L (55 mg/L) chez l'adulte. Elle s'accompagne d'une hypocalcémie et d'une hypocalciurie. La PTH est effondrée.

Hypophosphatémie (phosphore < 0,8 mmol/L)

Hypophosphatémie aiguë

Des hypophosphorémies aiguës s'observent dans les services de réanimation lorsque des apports glucidiques importants d'insuline ou de glucose favorisent la *pénétration cellulaire du phosphore*. Ceci survient chez les patients dénutris et alcooliques rechargés en glucides, chez des patients traités pour acidocétose diabétique ou recevant une alimentation parentérale. L'alcoolisme aigu, les brûlures étendues, en provoquant des pertes de phosphore urinaires (alcool) ou cutanées (brûlures), sont également la cause d'hypophosphatémies aiguës.

L'hypophosphatémie doit être corrigée par des perfusions adéquates lorsqu'elle est < 0,45 mmol/L.

Hypophosphatémie avec calcémie augmentée

Une hypophosphatémie est inconstamment retrouvée dans l'hyperparathyroïdie qui augmente l'excrétion urinaire du phosphore par diminution de sa réabsorption tubulaire. L'hypophosphatémie s'accompagne ici d'une hypercalcémie. Toute hyperparathyroïdie, due à un adénome parathyroïdien (PTH très élevée) ou secondaire à la sécrétion de PTHrp par un cancer (PTH effondrée), peut provoquer une hypophosphatémie.

Hypophosphatémie avec calcémie diminuée

L'hypophosphorémie peut être importante au cours des insuffisances ou carences en vitamine D (qu'elles soient dues à un défaut de production de vitamine D ou à une malabsorption). La diminution de l'absorption intestinale du calcium produit une hyperparathyroïdie réactionnelle qui augmente l'excrétion urinaire de phosphates. L'hypophosphatémie s'accompagne donc d'une hypocalcémie. La vitamine D est < 30 ng/mL. La PTH peut être très élevée.

Hypophosphatémie avec calcémie normale

Plusieurs syndromes rares sont caractérisés par une fuite urinaire de phosphate isolée aboutissant à une hypophosphatémie et responsables de rachitisme chez l'enfant, d'ostéomalacie chez l'adulte (mais sans hypocalcémie à la différence du déficit en vitamine D).

L'un des plus connus est le rachitisme vitaminorésistant hypophosphatémique familial (RVHF) à transmission autosomique dominante liée à l'X. Dans sa forme complète, chez le garçon, il associe un défaut de croissance, des anomalies des membres inférieurs, une hypophosphatémie. La 25 OH D3 et la 1-21 OH(2) D3 sont normales de façon inadaptée.

Le syndrome de Fanconi, familial chez l'enfant ou secondaire à un myélome multiple à chaînes légères chez l'adulte, réalise également un diabète phosphaté avec hypophosphatémie et calcémie normale.

Phosphore urinaire (phosphaturie) TRP

Le dosage du phosphore urinaire est parfois demandé systématiquement (mais à tort) dans le cadre d'un « bilan » phosphocalcique.

Valeurs usuelles

Variant en fonction des apports alimentaires, elles sont de l'ordre de 20 à 32 mmol/24 h (600 à 1 000 mg/24 h).

Clinique

Les variations importantes de la phosphaturie en fonction des apports alimentaires rendent cet examen quasi ininterprétable et de très peu d'intérêt.
Le calcul de la clairance rénale du phosphore (N < 15 mL/min) et celui de la réabsorption tubulaire du phosphore ou TRP (normalement comprise entre 85 et 95 %) tendent également à être abandonnés.

Plaquettes (diagnostic d’une thrombopénie)

La numération des plaquettes se fait aujourd’hui à l’automate. Elle est très fiable, sauf en cas de grande microcytose (VGM < 60 fL), ou de thrombopénie très profonde.

Précautions de prélèvement

Prélèvement sur EDTA. À l’automate, l’EDTA est parfois responsable de pseudo-thrombopénies dues à l’agrégation des plaquettes. Dans ce cas, l’examen de la lame de sang (systématique en cas de thrombopénie) montre des amas plaquettaires. Il convient alors de recompter les plaquettes sur un prélèvement avec un autre anticoagulant ou sur sang capillaire.

Valeurs usuelles

150 000 à 400 000 plaquettes/µL, soit 150 à 400 $\times 10^9$/L ou 150 à 400 G/L.

Clinique

Les thrombopénies sont définies par un nombre de plaquettes inférieur à 150 000/µL (< 150 G/L). Toutefois, les accidents hémorragiques graves sont rares au-dessus de 30 000 plaquettes/µL (30 G/L).

Thrombopénies dans un contexte d’urgence

La thrombopénie fait partie intégrante de deux syndromes hémorragiques graves la CIVD et le PTT

Coagulation intravasculaire disséminée

La coagulation intravasculaire disséminée est due à une activation subite de l’hémostase provoquant un envahissement massif de la microcirculation par des microthromboses. En obstétrique, elle est fréquente après hématome rétroplacentaire, embolie amniotique, mort fœtale *in utero*. Les septicémies à BGN, les méningococcies, les leucémies aiguës promyélocytaires (LAM3), les cancers de la prostate et du pancréas sont également des causes fréquentes de CIVD ainsi que les interventions chirurgicales importantes, les brûlures étendues, les crushs.
Au cours des CIVD, le nombre des plaquettes tombe au-dessous de 100 000/µL, le fibrinogène est très abaissé, inférieur à 1 g/L (indosable parfois) ainsi que les facteurs V et VIII. Les D-dimères sont élevés au-delà de 500 µg/L (voir page 120).

Agrégations plaquettaires disséminées – Purpura thrombotique thrombocytopénique (syndrome de Moskowitz) (PTT)

Le purpura thrombocytique thrombocytopénique (PTT) de l’adulte et le syndrome hémolytique et urémique (SHU) de l’enfant associent, en climat fébrile, un syndrome hémorragique avec thrombopénie, une insuffisance rénale, une anémie hémolytique mécanique avec présence de schizocytes sur lame. Ils sont d’origine infectieuse ou liés à un déficit (congénital ou acquis) en ADAMTS-13, une protéase chargée de cliver les polymères du facteur Willebrand.

Thrombopénies transitoires et modérées

Chez l'enfant, il est fréquent que des thrombopénies modérées compliquent les infections virales (les infections virales sont responsables de la majorité des thrombopénies de l'enfant). Elles apparaissent 1 ou 2 semaines après l'infection (rougeole, rubéole, oreillons, varicelle) et régressent spontanément.

Chez l'adulte, des thrombopénies accompagnent parfois la primo-infection à EBV, les infections à CMV ou à VIH (cause fréquente chez l'adulte jeune). Elle est l'un des stigmates de l'alcoolisme chronique, souvent à cause d'un hypersplénisme. Elle est aussi la conséquence possible d'un alcoolisme aigu lié à la toxicité directe de l'alcool. La thrombopénie alcoolique est sans doute la thrombopénie la plus fréquente pour les urgentistes. Son diagnostic est facile.

Thrombopénies à l'héparine

Lorsqu'une thrombopénie est isolée, il faut toujours penser à une thrombopénie due à l'héparine. Elle peut être observée avec toutes les héparines mais elle est plus fréquente avec l'héparine non fractionnée. Les thrombopénies dues à l'héparine sont de deux types :

- les unes sont précoces, avant le 5e jour, modérées (entre 100 000 et 150 000/µL), transitoires, bénignes, dues à une agrégation plaquettaire non immune ;
- les autres sont retardées (entre le 5e et le 16e jour, durables, dues à un mécanisme immunoallergique (Ac antiplaquettes héparine-dépendant), très graves car elles se compliquent de thromboses artérielles et veineuses pouvant être mortelles (alors que les complications hémorragiques sont rares).

Toutes deux impliquent l'arrêt immédiat de l'héparine.

Autres thrombopénies

En dehors de ces trois cas, thrombopénie dans un contexte d'urgence, thrombopénie transitoire et modeste, thrombopénie à l'héparine, le diagnostic des thrombopénies distingue les thrombopénies par insuffisance de production ou centrales et les thrombopénies par excès de destruction ou périphériques.

Thrombopénies centrales

L'existence d'anomalies des autres lignées et/ou d'un syndrome tumoral oriente vers une thrombopénie centrale. Lorsque la thrombopénie est centrale, la moelle recueillie par ponction sternale montre une diminution ou une disparition des mégacaryocytes, éventuellement des anomalies de formes traduisant un trouble de la maturation des mégacaryocytes.

Les principales causes sont les hémopathies malignes, les aplasies, les envahissements par des cellules métastatiques.

Thrombopénies périphériques

En cas de thrombopénie périphérique, la moelle est normale et riche en mégacaryocytes. Une ponction sternale peut être pratiquée même en cas de thrombopénie profonde. Toutefois il est possible de s'en dispenser chez l'enfant et l'adulte jeune si la thrombopénie est rigoureusement isolée.

Les thrombopénies périphériques peuvent êtres dues à une anomalie de répartition (hypersplénisme) ou à une destruction périphérique (immunologique).

Hypersplénisme

Il faut penser à un hypersplénisme (séquestration plaquettaire dans une rate hypervascularisée palpable ou non) si une thrombopénie modérée (50 G/L) s'associe à une leucopénie sans neutropénie et une anémie (Hb < 10 g/dL). La première cause d'hpersplénisme est l'hypertension portale.

Thrombopénies immunoallergiques médicamenteuses

Les thrombopénies périphériques sont souvent médicamenteuses dues à un conflit immunitaire dont la plaquette est le siège et qui la détruit. Ce sont des thrombopénies brutales peu après le début du traitement ou lors d'une reprise de celui-ci. L'anticorps est présent dans le sérum, actif sur les plaquettes normales en présence du médicament. Elles guérissent avec l'arrêt du traitement. La persistance de la thrombopénie plus de 10 jours après l'arrêt du traitement doit faire reconsidérer le diagnostic.

Syndrome d'Evans

L'association d'une thrombopénie et d'une anémie régénérative et hémolytique, évoque un syndrome d'Evans, c'est-à-dire une thrombopénie avec anémie hémolytique auto-immune, lupique dans la moitié des cas.

Purpura thrombopénique « idiopathique » (PTI)

Le PTI s'observe surtout chez l'enfant entre 2 et 8 ans et chez la femme entre 20 et 40 ans. C'est la plus fréquente des thrombopénies acquises. Il se traduit ordinairement par un purpura ou un syndrome hémorragique mais pas nécessairement (découverte de numération systématique).

La thrombopénie est variable, parfois sévère, parfois modérée. Elle est isolée sans aucune atteinte des autres lignées cellulaires. Le myélogramme montre une moelle normale et riche en mégacaryocytes.

Un PTI tantôt guérit en quelques semaines – surtout chez l'enfant – tantôt évolue vers la chronicité, persistant au-delà de 6 mois – surtout chez l'adulte. Le risque majeur est celui d'hémorragie cérébroméningée. La plupart des PTI sont auto-immuns (équivalents pour les plaquettes des anémies hémolytiques auto-immunes).

Thrombopénie et risque hémorragique

Il n'y a pas de risque hémorragique spontané tant que les plaquettes sont > 50 G/L sauf en cas de thrombopathie associée (insuffisance rénale ou médicament).

Une thrombopénie < 50 G/L contre-indique en principe les actes chirurgicaux non vitaux, les gestes invasifs, les injections IM.

Des hémorragies cutanéomuqueuses sont habituelles lorsque la thrombopénie est < 30 G/L.

L'hospitalisation s'impose pour toute thrombopénie < 20 G/L. Fond d'œil systématique à la recherche d'hémorragies rétiniennes. Scanner cérébral au moindre doute.

Plaquettes (thrombocytoses et thrombopathies)

Thrombocytoses (hyperplaquettoses)

Les thrombocytoses sont définies par un chiffre de plaquettes > 500 000/µL (500 G/L), faisant courir au patient un risque accru de thrombose.

Thrombocytoses secondaires

- Toute splénectomie provoque dans les 15 jours une hyperplaquettose de l'ordre de 600 à 800 000/µL. D'ordinaire, elle régresse en quelques semaines.
- Toutes les inflammations bénignes ou malignes peuvent être la cause d'une hyperplaquettose parfois importante, jusqu'à 1 000 000/µL (1 000 G/L), qui disparaît avec l'inflammation lorsqu'elle est curable.
- Les carences en fer s'accompagnent, dans la moitié des cas, d'une hyperplaquettose modeste.

Thrombocytoses primitives

- Si aucune de ces trois causes n'est retrouvée, il s'agit d'un syndrome myéloprolifératif : maladie de Vaquez, leucémie myéloïde chronique, thrombocytémie primitive.
- La thrombocytémie primitive (maladie de Vaquez) s'observe à tout âge. Le nombre des plaquettes dépasse 1 000 000/µL. Elle s'accompagne habituellement d'une splénomégalie et constitue un risque de thrombose mais aussi d'hémorragie en raison de la mauvaise qualité des plaquettes produites. Dans un tiers des cas, une hyperleucocytose s'y associe qui reste inférieure à 30 G/L. Il n'y a pas de chromosome Philadelphie, ou de réarrangement bcr/abl.

La biopsie médullaire objective une hyperplasie mégacaryocytaire avec une hyperplasie myéloïde sans fibrose importante (à la différence de la splénomégalie myéloïde).

Thrombopathies

Thrombopathies constitutionnelles

Les thrombopathies constitutionnelles sont exceptionnelles. Elles sont dues à des anomalies structurelles des mégacaryocytes ou des plaquettes, généralement transmises de façon récessive. Parmi elles :

- les thrombopénies congénitales avec amégacaryocytose avec ou sans aplasie du radius ;
- le syndrome de Wiscott-Aldrich, de transmission récessive liée à l'X, marqué par un eczéma, une susceptibilité aux infections, une thrombopénie microcytaire ;
- la dystrophie thrombocytaire hémorragipare de Bernard-Soulier, transmise de façon autosomique récessive, avec des plaquettes géantes sur les frottis et un déficit d'agrégation à la ristocétine ;
- la maladie de May-Hegglin caractérisée par des plaquettes géantes et des anomalies des polynucléaires qui présentent des inclusions basophiles ou corps de Döhle ;
- le syndrome des plaquettes grises associant une thrombopénie modérée et des plaquettes de grande taille sans granulations azurophiles.

Thrombopathies fonctionnelles

Des anomalies fonctionnelles acquises sont beaucoup plus fréquentes. Elles se voient dans les cirrhoses, l'insuffisance rénale chronique, les syndromes myéloprolifératifs. Elles sont surtout médicamenteuses : prise d'aspirine ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, de ticlid, etc.

Plomb

Le plomb reste très employé dans l'industrie soit pur, soit sous forme d'alliages (carburants, accumulateurs, verres au plomb, soudages, etc.).
Le plomb absorbé par voie digestive (mains sales) ou respiratoire passe dans le sang, fixé pour 90 % dans les hématies puis se distribue dans les reins, le système nerveux et surtout dans le squelette où il reste stocké très longtemps (demi-vie d'une vingtaine d'années). Il est principalement éliminé par les urines.
La plombémie est un bon indicateur d'exposition au plomb les semaines précédentes mais ne mesure pas la charge en plomb de l'organisme.

Précautions de prélèvement

Le prélèvement doit être fait dans des tubes spéciaux fournis par le laboratoire et faire l'objet de précautions particulières pour éviter toute contamination de l'échantillon (demander au sujet de prendre contact avec le laboratoire). Prélèvement sur héparine ou EDTA pour dosage sur le sang total, le plomb étant transporté à 90 % par les hématies.
Les prélèvements effectués dans le cadre d'une surveillance de travailleurs exposés doivent être adressés à un laboratoire agréé par le ministère du Travail. Les prélèvements destinés au dépistage du saturnisme infantile sont accompagnés d'une fiche spéciale, remplie par le prescripteur, qui sera adressée par le laboratoire au centre antipoison régional avec le résultat du dosage.

Valeurs usuelles

Dans la population générale, la plombémie n'est pas nulle car le plomb est très répandu dans la nature depuis la révolution industrielle. En France, les valeurs suivantes peuvent être considérées comme usuelles :

- chez l'homme : < 90 µg/L ;
- chez la femme : < 70 µg/L ;
- chez l'enfant : < 100 µg/L.

La consommation excessive de vin ou de bière, le tabagisme, certains loisirs comme le tir augmentent les concentrations en plomb.

Dans les industries exposant au plomb, la réglementation impose une surveillance médicale particulière « si une plombémie > 200 µg/L pour les hommes ou 100 µg/L pour les femmes est mesurée chez un travailleur » (décret du 23 décembre 2003).
Il est interdit d'affecter une femme enceinte ou allaitante à des travaux exposant au plomb.

D'après la conférence de consensus de 2003, une femme peut être autorisée à allaiter si sa plombémie est < 100 µg/L.

Facteurs de conversion :

- µg × 0,0048 = µmol ;
- µmol × 207 = µg (1 µmol/L ≈ 200 µg/L).

Clinique

Une élévation de la plombémie traduit une exposition au plomb.

Saturnisme professionnnel

L'intoxication au plomb, ou saturnisme, se traduit par des douleurs abdominales (coliques de plomb), une hypertension, une néphropathie interstitielle, des paralysies périphériques, une anémie.
Le plomb, en inhibant l'ALA-déshydrase, inhibe et provoque une augmentation des protoporphyrines érythrocytaires.
Le diagnostic de saturnisme est porté sur l'élévation de la plombémie qui témoigne d'une exposition au plomb, sur l'augmentation de la plomburie provoquée par EDTA (voir page 280) qui mesure l'imprégnation de l'organisme, sur l'élévation des protoporphyrines érythrocytaires (PPE) et de l'acide delta-aminolévulinique (ALA) qui témoignent de l'inhibition par le plomb de la synthèse de l'hème.

Le tableau n° 1 des maladies professionnelles (Affections dues au plomb et ses composés) exige :

- pour les manifestations aiguës ou subaiguës de saturnisme (anémie, coliques de plomb, encéphalopathie) :
  - une plombémie > 400 µg/L,
  - et un ALA > 15 mg/g de créatinine ou une concentration de protoporphyrine érythrocytaire > 20 µg/g d'hémoglobine ;
- pour le syndrome biologique :
  - une plombémie > 800 µg/L,
  - et une concentration d'ALA urinaire > 15 mg/g de créatinine ou une concentration de protoporphyrine érythrocytaire > 20 µg/g d'hémoglobine.

Saturnisme infantile

L'enfant jeune, de 6 mois à 6 ans, est particulièrement sensible à l'intoxication saturnine. Chaque année sont dépistés en France environ 500 cas de saturnisme infantile chez des enfants de milieux défavorisés vivant dans des habitats délabrés où s'écaillent les peintures au plomb.

Recommandations en matière de surveillance de l'enfant d'après la Conférence de consensus de novembre 2003

Plombémie (µg/L)	Recommandations
< 100	Absence d'intoxication Plombémie tous les 6 mois à 1 an si l'enfant appartient à un groupe à risque
100 à 249	Contrôle de la plombémie tous les 6 mois Déclaration obligatoire
250 à 449	Contrôle de la plombémie tous les 3 mois Envoi de l'enfant vers une structure capable d'évaluer l'intoxication et de discuter un traitement chélateur
450	Envoi d'urgence de l'enfant vers une structure capable d'évaluer l'intoxication et de la traiter

Plomburie provoquée

Le dosage de la plomburie spontanée a peu d'intérêt en raison de ses fluctuations. La plomburie provoquée reflète mieux l'imprégnation de l'organisme. L'injection d'un chélateur l'EDTA (acide éthylène diamine tétra-acétique), sous forme calcique, provoque une mobilisation du plomb stocké dans l'organisme et une augmentation de son élimination urinaire, permettant d'apprécier la quantité de plomb fixée sur les différents tissus.

Protocole

Recueil et conservation des urines à + 4 °C pendant les 24 heures précédant l'épreuve pour mesurer la plomburie de base et doser la créatinine urinaire.
Le matin, faire vider la vessie et injecter 500 mg/m^2 d'EDTA disodique, dilué dans du sérum glucosé par voie veineuse en une heure (l'injection IM est possible mais douloureuse). Recueillir les urines pendant 5 heures à partir du début de la perfusion dans un flacon préalablement rincé avec de l'acide nitrique à 10 %. Ne pas employer le *Merseptyl* comme conservateur. Le matériel d'injection et de recueil des urines doit être fourni par le laboratoire.

Valeurs usuelles

Un saturnisme est affirmé si la plomburie est :
- > 600 µg/5 h ou > 1 600 µg/g de créatinine chez l'adulte ;
- > 170 µg/5 h ou > 2 750 µg/g de créatinine chez l'enfant.

Clinique

Le test de plomburie provoquée par EDTA permet d'affirmer le diagnostic de saturnisme : c'est le meilleur indicateur de la quantité de plomb mobilisable stocké dans l'organisme.
Chez les enfants atteints de saturnisme et dont la plombémie est comprise entre 250 et 500 µg/L, l'épreuve aide à prendre la décision d'un traitement chélateur.

Polynucléaires (granulocytes) neutrophiles (interprétation de la NFS)

La numération des éléments figurés du sang est généralement complétée par l'établissement de la formule sanguine, qui donne le nombre de chacune des catégories de leucocytes par unité de volume. La formule est établie par les automates mais elle peut aussi être calculée au microscope sur un frottis sanguin. Elle doit être exprimée en nombres absolus ; les pourcentages sont sources de confusion (soi-disant « inversions » de la formule sanguine).

Valeurs usuelles

- Chez l'adulte : 1,5 à 7 G/L ou 1,5 à 7 × 10^9/L ou 1 500 à 7 000/µL.
- Chez le nouveau-né, la formule sanguine est proche de celle de l'adulte avec toutefois une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles (6 à 25 G/L) qui disparaît en quelques semaines. Chez l'enfant se produit une lymphocytose physiologique pouvant aller jusqu'à 10 G/L. Le retour à la formule de l'adulte se fait entre 6 et 10 ans.

Polynucléose (polynucléaires neutrophiles > 7,5 × 10^9/L ou 7 500/µL)

L'augmentation des polynucléaires neutrophiles s'observe dans les infections (bactériennes surtout), dans les inflammations quelle qu'en soit la cause (rhumatismes inflammatoires, cancers, etc.) et les nécroses musculaires aiguës (infarctus du myocarde).

Elle est habituelle au cours des derniers mois de la grossesse et des traitements par les corticoïdes.

Devant une polynucléose isolée asymptomatique, sont recherchés une infection méconnue, (sinusienne, dentaire, urinaire, génitale) ou un cancer débutant, surtout si la VS est accélérée.

Le tabagisme (> 15 cigarettes/jour) est également une cause fréquente et souvent méconnue de polynucléose. La polynucléose est proportionnelle au nombre de cigarettes fumées. Elle régresse lentement (plusieurs semaines) après l'arrêt du tabac.

Une hyperleucocytose avec polynucléose et myélémie massive (au moins 20 %) pure et équilibrée (dans les mêmes proportions que la moelle) est très évocatrice de leucémie myéloïde chronique (LMC).

Neutropénie (polynucléaires neutrophiles < 1 × 10^9/L ou 1 000/mm^3)

Neutropénie isolée

Neutropénie profonde

Une neutropénie profonde (< 0,5 × 10^9/L ou 500/µL) reconnaît deux causes principales : l'agranulocytose médicamenteuse et la leucémie aiguë. Elle impose donc un myélo-

gramme. Celui-ci permettra, en cas d'agranulocytose, de porter un pronostic selon qu'il existe ou non dans la moelle des précurseurs de la lignée myéloïde, en cas de leucémie, d'en faire le diagnostic : leucémie aiguë à promyélocytes (le plus souvent) ou leucémies aiguës avec fibrose médullaire neutropéniante.
Une neutropénie $< 0,2 \times 10^9$/L ou 200/mm^3 est une urgence en raison du risque infectieux qu'elle fait courir ; en revanche au-dessus de 500/mm^3, le risque infectieux est quasiment nul.

Neutropénie modérée

Une neutropénie modérée ($> 0,8 \times 10^9$/L ou 800/µL) peut être d'origine médicamenteuse, par un mécanisme immunoallergique (fixation sur les polynucléaires du couple anticorps-médicaments) ou toxique (toxicité directe sur la lignée granuleuse), ou d'origine virale. Si ces hypothèses sont retenues, s'assurer que la neutropénie régresse en quelques semaines. Si la neutropénie persiste ou s'aggrave, contrôler le myélogramme.
Une neutropénie modérée chronique est l'un des éléments du syndrome de Felty (polyarthrite rhumatoïde, splénomégalie, neutropénie) : elle est fréquente dans le lupus et certaines maladies endocriniennes (insuffisance hypophysaire, maladie de Basedow).
Chez les peuples noirs ou dans certaines populations du bassin méditerranéen, il n'est pas rare d'observer des neutropénies comprises entre 1000 et 2000 neutrophiles/µL (1 à 2×10^9/L), dues à une augmentation du pool des polynucléaires marginés sur les parois vasculaires. Ce fait ne doit pas conduire à des explorations multiples ou invasives non plus que la constatation assez banale d'une neutropénie modérée (1 500/µL), chez les patients dépressifs.

Bi et tricytopénies

- Associée à une thrombopénie, une neutropénie modérée, de l'ordre de 1×10^9/L ou 1 000/µL doit faire rechercher une grosse rate au besoin par échographie, car elle est généralement due à un hypersplénisme qui séquestre les polynucléaires dans le compartiment splénique et les plaquettes dans la pulpe rouge.
- Associée à une lymphopénie, elle évoque en premier lieu une infection à VIH.
- Associée. à une atteinte des deux autres lignées(hémoglobine < 10 g/dL, plaquettes $< 100 \times 10^9$/L), la neutropénie témoigne d'une aplasie médullaire ou d'une anémie réfractaire :
  – les aplasies médullaires se caractérisent par une moelle déserte ; elles sont rarement infectieuses (hépatite virale, tuberculose). Elles sont parfois toxiques (benzène, toluène, etc.) ou médicamenteuses. Dans près de la moitié des cas, elles restent « idiopathiques » ;
  – dans l'anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB), la leucopénie s'associe à une anémie et une thrombopénie. Elle se caractérise par la présence, dans la moelle osseuse, d'une lignée granuleuse très riche dont les cellules jeunes (blastes) sont comprises entre 5 et 20 %, et d'une dysmorphie des trois lignées.

Porphyrines et porphobilinogène urinaire (PBG)

Les porphyrines sont des intermédiaires dans la synthèse de l'hème de l'hémoglobine (porphyrine finale). Elles ont pour précurseurs l'acide delta-amino-lévulinique (ALA) et le porphobilinogène (PBG).
Les porphyries héréditaires sont des maladies rares dues au déficit en l'une des enzymes de la synthèse de l'hème. On distingue selon le tissu où s'accumulent les porphyrines des porphyries hépatiques (porphyrie cutanée tardive et trois porphyries aiguës) et des porphyries érythropoïétiques qui sont des maladies cutanées de l'enfant.

Précautions de prélèvement

Urines de 24 heures recueillies sur un cristal de thymol, conservées à l'abri de la lumière et mises au réfrigérateur dans l'intervalle des mictions.

Valeurs usuelles (par mmol de créatinine urinaire)

- ALA : < 3,5 µmol (ou < 4 mg/g de créatinine).
- PBG : < 1,5 µmol.
- Uroporphyrines : traces.
- Coproporphyrines : < 20 nmol.
- Porphyrines totales : < 30 nmol.

Clinique

Porphyrie cutanée tardive (PCT)

Dans sa forme sporadique (80 % des cas), la porphyrie cutanée tardive est la plus fréquente des porphyries. Elle se manifeste entre 30 et 50 ans par des éruptions bulleuses, une hypertrichose des mains et du visage, parfois des hallucinations. Les troubles sont déclenchés par l'alcool, certains médicaments, le jeûne. Elle est liée à une surcharge en fer ou une hépatite chronique. Dans les urines, ALA et PBG sont normaux, les porphyrines sont très augmentées, surtout les uroporphyrines (rapport uroporphyrine/coproporphyrine > 3).

Porphyries aiguës

Le porphobilinogène urinaire est très augmenté dans les porphyries hépatiques aiguës.
Ces maladies familiales autosomiques dominantes (porphyrie aiguë intermittente, coproporphyrie et porphyrie variegata) se révèlent chez les femmes (80 % des cas) après la puberté. Elles se traduisent par de violentes douleurs abdominales, des nausées, une distension abdominale, associées à de l'anxiété, de l'irritabilité, parfois des hallucinations, un état confusionnel. Les urines de couleur « rouge Porto » à l'émission virent au noir lorsqu'elles sont exposées à la lumière. (Malheureusement ce signe important est rarement noté.)

Les crises régressent spontanément en quelques heures après injections IV massives de glucose et d'hématine humaine. Si, faute de diagnostic, la crise se prolonge, ou en cas de prise intempestive de médicaments (antalgiques par exemple), *a fortiori* en cas d'intervention chirurgicale exploratrice, peuvent apparaître des paralysies flasques des membres (supérieurs surtout) s'étendant de façon désordonnée, atteignant parfois les nerfs crâniens ou les muscles respiratoires.
Les urines contiennent des quantités importantes de précurseurs des porphyrines, ALA (10 × N) et surtout PBG (10 à 100 × N). En présence d'une crise douloureuse abdominale dont la cause n'est pas évidente, le dosage en urgence du PBG (et de l'ALA) permet ainsi de porter de façon certaine le diagnostic de porphyrie (ou de l'éliminer si le PBG et l'ALA sont normaux).
Secondairement, une fois la crise passée, un laboratoire spécialisé fera le diagnostic de variété en dosant les porphyrines urinaires et fécales.

Porphyrie érythropoïétique congénitale (PEC)

La PEC ou maladie de Günther est une photodermatose de l'enfant, très sévère, donnant des bulles sur les parties exposées à la lumière, de transmission autosomique récessive. Les urines sont Porto. Une anémie hémolytique est habituelle. Uroporphyrines et coproporphyrines sont éliminées massivement dans les urines. Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence du déficit enzymatique dans les globules rouges.

Saturnisme

Le dosage des protoporphyrines érythrocytaires ou de leur fraction liée au zinc ou PPZ (95 % des protoporphyrines sont liées au zinc) est utile pour juger d'une exposition au plomb car les PPZ sont de bons indicateurs du pool de plomb biologiquement actif. Cet examen est simple, plus sensible que le dosage de l'ALA urinaire
Les valeurs de PPZ habituellement retenues pour sujets non exposés sont les suivantes : < 715 nmol/L ou < 2,5 µg/g d'hémoglobine.
Les PPZ s'élèvent plus tardivement que l'ALA urinaire. Elles sont détectables lorsque la plombémie dépasse 200 µg/L.
Elles peuvent être augmentées en cas de carence en fer ou d'anémie hémolytique par trouble de l'hème.

Potassium sanguin

Le potassium dosé par les automates dans le cadre d'un ionogramme sanguin est un cation intracellulaire éliminé quasi exclusivement par le rein, dans le tube distal par un mécanisme contrôlé par l'aldostérone.

Précautions de prélèvement

Prélèvement sur tube sec ou de préférence hépariné (pas d'EDTA) de sang veineux ou de sang artériel utilisé pour la mesure des gaz du sang et du pH. Éviter l'hémolyse qui fausse le dosage, le potassium intraglobulaire étant environ 40 fois plus important que le potassium plasmatique. Si le prélèvement est difficile, éviter de laisser le garrot en place longtemps, de laisser le poing fermé.

Valeurs usuelles

3,5 à 4,5 mmol/L (ou mEq/L).

Hyperkaliémies (K^+ > 5,3 mmol/L)

Clinique

L'hyperkaliémie est habituellement aymptomatique. Elle entraîne parfois des nausées, des paresthésies des membres inférieurs, une faiblesse musculaire. Elle fait courir le risque de troubles du rythme et de la conduction. Toute hyperkaliémie impose donc de faire en urgence un électrocardiogramme d'autant qu'il n'y a pas de corrélation stricte entre le niveau de l'hyperkaliémie et les troubles du rythme cardiaque. Les anomalies qui sont diffuses non systématisées portant surtout sur la repolarisation sont les suivantes :

Signes électrocardiographiques de l'hyperkaliémie

1. Ondes T amples, pointues, symétriques, à base étroite.
2. Allongement de PR et aplatissement des ondes P.
3. Élargissement de qRs.
4. Onde S large.
5. Aspect de tachycardie ventriculaire ralentie (rythme idioventriculaire lent).

L'hyperkaliémie est relativement rare car les mécanismes de transfert cellulaire et d'excrétion urinaire sont puissants. Elle résulte soit d'une diminution de l'excrétion urinaire de potassium, soit d'un transfert du potassium cellulaire vers le plasma et souvent des deux mécanismes combinés.

Hyperkaliémies par diminution de l'élimination rénale

La diminution de l'excrétion urinaire du potassium est surtout le fait des insuffisances rénales :

- l'insuffisance rénale aiguë oligoanurique est la cause principale de l'hyperkaliémie aiguë. La kaliémie doit être dosée systématiquement car l'hyperkaliémie peut apparaître rapidement et atteindre des valeurs dangereuses imposant une dialyse immédiate ;

- dans l'insuffisance rénale chronique, l'hyperkaliémie est modérée et tardive tant que la diurèse est importante, n'apparaissant que lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 5 mL/min. Toute augmentation rapide de la concentration potassique fait suspecter la prescription d'un médicament dangereux chez l'insuffisant rénal (voir *infra*). La kaliémie remonte progressivement entre deux séances de dialyse sans atteindre des taux dangereux la veille de la séance suivante. Toute augmentation fait suspecter là encore une prescription médicamenteuse erronée.

La deuxième cause d'hyperkaliémie est représentée par les médicaments. Les médicaments diminuant la sécrétion d'aldostérone, comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et, à un moindre degré, les anti-inflammatoires non stéroïdiens qui diminuent la sécrétion de rénine, imposent une surveillance de la kaliémie chez les sujets à risque. Peuvent également provoquer une hyperkaliémie des diurétiques aujourd'hui moins usités comme la spirolactone (antagoniste de l'aldostérone) et l'amiloride (qui réduit la sécrétion tubulaire de potassium).

Enfin, les déficits en aldostérone (maladie d'Addison, déficits en 21-hydroxylase) peuvent se compliquer d'hyperkaliémie.

Hyperkaliémies par transfert

Toutes les acidoses qu'elles soient gazeuses ou surtout métaboliques peuvent entraîner une hyperkaliémie par transfert. Dans l'acidocétose diabétique, l'hyperkaliémie est provoquée à la fois par l'acidose, l'insulinopénie, l'hyperglycémie. Elle est rapidement corrigée par le traitement (se méfier d'une hypokaliémie secondaire précoce).

Les destructions cellulaires massives : brûlures étendues, lyse de cellules néoplasiques au cours de chimiothérapies agressives, rhabdomyolyses élèvent la kaliémie. Au cours des rhabdomyolyses (des alcooliques qui compriment un membre pendant leur coma), une insuffisance rénale due à la myoglobinurie s'ajoute à la libération brutale de potassium cellulaire.

Hypokaliémies ($K^+ < 3$ mmol/L)

L'hypokaliémie résulte soit de pertes (digestives ou urinaires) soit, plus rarement, de carences d'apports. Elle est favorisée par l'alcalose.

Clinique

L'hypokaliémie peut se révéler par une fatigue musculaire, des myalgies, des paresthésies. Lorsqu'elle est profonde peuvent survenir des paralysies flasques des membres ou des muscles respiratoires, un iléus paralytique dû à la parésie de la musculature lisse.

L'hypokaliémie peut entraîner des troubles du rythme cardiaque, surtout lorsqu'elle est < 2,5 mmol/L et s'est installée rapidement.

Signes électrocardiographiques de l'hypokaliémie

1. Diminution de l'amplitude de l'onde T.
2. Sous-décalage de ST.
3. Apparition d'une onde U > 1 mm.
4. Pseudo-allongement de QT.
5. Extrasystoles auriculaires ou ventriculaires, torsades de pointes, tachycardie ventriculaire.

Hypokaliémies par carences ou transferts

Les carences d'apports ne s'observent guère que chez les grands alcooliques et au cours de l'anorexie mentale.
L'hypokaliémie est rarement due à des transferts (paralysie périodique familiale de Westphall, paralysie périodique de l'hyperthyroïdie, intoxication par la chloroquine).
La paralysie périodique familiale de Westphall est une maladie autosomique dominante. Elle se caractérise par des accès de paralysie pouvant durer plusieurs heures, frappant les membres (rarement les muscles respiratoires), parfois déclenchés par la prise de glucides et une hypokaliémie < 3 mmol/L. Les accès sont espacés par la prise de potassium ou d'acétazolamide.

Hypokaliémies par pertes digestives

Les pertes digestives sont le fait des vomissements et aspirations gastriques, ainsi que des diarrhées abondantes quelle qu'en soit la cause, infectieuse, inflammatoire, tumorale ou médicamenteuse (maladie des laxatifs). Les vomissements provoquent également une alcalose due principalement à la perte d'ion chlore. En cas de diarrhée, une acidose par perte fécale de bicarbonates est fréquente.
En cas de pertes digestives, la kaliurèse est basse, < 10 mmol/24 h.

Hypokaliémies par pertes urinaires

Les pertes rénales sont dues, dans la majorité des cas, à des traitements par les diurétiques hypokaliémants (*Esidrex*, *Fludex*, *Lasilix*), surtout lorsqu'ils sont prescrits à des patients en hyperaldostéronisme secondaire.
Les hyperminéralocorticismes sont la deuxième cause d'hypokaliémie par pertes urinaires : qu'il s'agisse d'un hyperaldostéronisme secondaire (par hypovolémie ou réduction du volume sanguin efficace) ou d'un hyperaldostéronisme primaire : syndrome de Conn par adénome ou hyperplasie bilatérale des surrénales.
Un syndrome de Conn est évoqué chaque fois qu'une hypokaliémie s'accompagne d'hypertension artérielle. L'aldostéroone élevée contrastant avec une rénine plasmatique basse fait le diagnostic mais le syndrome de Conn demeure une affection rare. (À distinguer de l'intoxication par la glycyrrhizine due à la prise régulière de réglisse ou de « pastis » sans alcool, qui réalise le même tableau mais avec une aldostéronémie basse.)
On observe enfin des hypokaliémies par hyperkaliurèse au cours des polyuries osmotiques, des reprises de diurèse lors des insuffisances rénales aiguës et dans les anastomoses urétéro-digestives (associées alors à une sévère acidose hyperchlorémique).
En cas de pertes urinaires, la kaliurèse est élevée, au-dessus de 20 mmol/24 h.

Potassium urinaire (kaliurèse)

Valeurs usuelles

Chez un sujet en régime normosodé : 40 à 100 mmol/24 heures (ou mEq) (quantité égale à l'apport alimentaire).

Clinique

L'interprétation de la kaliurèse n'a de valeur que confrontée aux apports de sodium (un régime pauvre en sel réduit les échanges Na/K dans le tube distal et diminue la perte urinaire de potassium), à la kaliémie et à l'équilibre acido-basique du plasma (l'alcalose augmente la kaliurèse).

En pratique courante, la kaliurèse n'est mesurée que dans le cadre d'une hypokaliémie. Elle permet de distinguer :

- les hypokaliémies par pertes digestives (vomissements, diarrhées), où la kaliurèse est inférieure à 10 mmol/24 h ;
- les hypokaliémies par pertes urinaires (diurétiques, hyperaldostéronismes), où la kaliurèse est supérieure à 20 mmol/24 h.

Pouvoir bactéricide du sérum (PBS)

Ce test a été mis au point afin de pallier les difficultés à transposer les résultats de la sensibilité d'un germe aux antibiotiques déterminée au laboratoire *in vitro,* aux résultats attendus *in vivo* en clinique. Il offre l'avantage théorique de permettre de mesurer à la fois la sensibilité de la bactérie testée et les effets des interactions entre le sérum du patient et l'antibiotique utilisé (éventuellement les facultés bactéricides du sérum du malade).

Méthode

De multiples techniques ont été proposées.
Deux prélèvements sont habituellement effectués :

- l'un au pic sérique présumé de l'antibiotique, soit une {1/2} h après la fin d'une perfusion IV, 1 h après une injection IM, 1 h 30 après une prise orale ;
- l'autre au creux, au moment de la concentration la plus basse, juste avant l'administration suivante.

Lorsque plusieurs antibiotiques sont utilisés, le test porte sur celui qui est considéré comme le plus actif.
Des dilutions successives du sérum de 2 en 2 sont effectuées par exemple de 2 à 1 024.
Un inoculum précis (en général 10^5 CFU/mL) de la bactérie préalablement isolée (par hémoculture) est alors ajouté aux tubes à essais contenant le sérum du malade progressivement dilué.
Après incubation à 37 °C pendant 18 heures, on note le résultat pour chacun des deux prélèvements (pic et creux). Le titre pour lequel il n'y a pas de croissance bactérienne est retenu.

Résultats

Le test a surtout été utilisé dans les endocardites.
Il est admis qu'un titre de 1/64 au pic et de 1/32 à la vallée permet d'espérer un succès thérapeutique.
Il n'est pas certain que le PBS soit plus utile que le dosage sérique de l'antibiotique.

Prégnanetriol (PGT)

voir 17-OH-Progestérone

Prélèvement de gorge

Le prélèvement de gorge, peu pratiqué en France, mériterait de l'être plus souvent.

Technique

Deux écouvillons stériles sont appliqués sur la paroi postérieure du pharynx et les deux amygdales (sur les piliers en l'absence de ces dernières), éventuellement sur la langue et la face interne des joues (en cas de recherche de *Candida*).
L'un des écouvillons sert à faire un étalement sur lame, l'autre est réservé à la culture. Tous deux sont envoyés au laboratoire dans un étui muni de préférence d'un milieu de transport (type *Portagerm*, *Amies*, etc.).

Interprétation

Angines à streptocoques (SGA)

Bien qu'elle n'en soit pas une preuve formelle (car il existe des porteurs sains surtout à la fin de l'hiver chez les jeunes enfants), la présence d'un streptocoque A (SGA) β-hémolytique dans la gorge est un argument substantiel en faveur de l'origine streptococcique d'une angine.
Des tests de diagnostic rapide (TDR) sont disponibles qui mettent en évidence des antigènes de paroi (protéine M) de *Streptococcus pyogenes*. Réalisables en quelques minutes, au lit du malade, ils sont très spécifiques (96 %) et aussi sensibles qu'une culture. L'Afssaps recommande de ne traiter par les antibiotiques que les angines streptococciques authentifiées par un TDR positif. Ce sont les plus rares, deux fois moins fréquentes que les angines virales.

Autres angines

Devant une angine unilatérale, peu douloureuse, à peine fébrile, où l'une des deux amygdales est ulcérée, l'examen d'un frottis du prélèvement coloré au Gram confirme facilement le diagnostic d'angine de Vincent s'il montre un grand nombre de bacilles Gram négatif fusiformes (*Fusobacterium necrophorum* et *Fusobacterium nucleatum*) associés à des spirochètes saprophytes (*Treponema vincenti*). Inutile de cultiver.
La diphtérie est exceptionnelle en France (3 à 5 cas/an). Néanmoins, toute angine à fausse membrane doit faire l'objet d'un prélèvement de gorge tandis qu'est demandé un MNI test. *Corynebacterium diphteriae* apparaît sur le frottis sous forme de bacilles en haltère, Gram positif, se décolorant facilement. La culture sur milieu au tellurite permet de l'identifier, mais il est indispensable de mettre en évidence la toxine par amplification génique (PCR) qui a remplacé l'ancienne technique d'Elek.
La gonococcie pharyngée est asymptomatique dans près de 85 % des cas. Aussi est-ce dans le cadre d'une recherche systématique, au cours d'une consultation pour

MST, que le prélèvement de gorge la dépiste. Se méfier de la fragilité *de Neisseria gonorrhoeae.* Ensemencer sur gélose chocolat. Incuber sous CO_2.

Remarques

Le prélèvement de gorge est inutile :
- en cas d'angine chez l'enfant de moins de 3 ans, les angines étant virales à cet âge ;
- en cas de phlegmon de l'amygdale car l'infection est enclose dans l'amygdale ;
- en cas de syndrome angine – infarctus pulmonaire (exceptionnel) : la recherche de *Fusobacterium necrophorum* doit se faire par hémoculture.

La recherche du portage de *Neisseria meningitidis* chez les sujets contacts d'un patient souffrant de méningite purulente proposée jadis n'entre plus dans les recommandations de la DGS.

Prélèvement génital chez la femme

L'étude bactériologique est indispensable à la reconnaissance et au traitement d'une infection génitale féminine.

Technique

L'examen est pratiqué après arrêt d'une éventuelle antibiothérapie locale ou générale et en l'absence de toilette locale le jour de l'examen. Après mise en place d'un spéculum, les prélèvements se font au centre des lésions, dans le cul-de-sac postérieur, sur l'exocol, avec chaque fois un écouvillon différent.
Lorsqu'un écoulement purulent est repéré (orifice d'une glande de Bartholin, méat urétral, etc.), il est prélevé à la pipette.
Dans l'endocol, prélèvement à la spatule d'Eyre.
L'examen comprend un examen sur lames après coloration de Gram et de May-Grünewald-Giemsa et une ou plusieurs cultures.

Clinique

La flore bactérienne normale est constituée d'anaérobies Gram+.

Vaginites

Les vaginites sont dues à *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans* et *Gardnerella vaginalis* :

- en principe, la vaginite à *Trichomonas* se traduit par des leucorrhées abondantes, verdâtres, spumeuses, malodorantes ; elle est prurigineuse. L'examen sur lame, au microscope optique, de la sécrétion vaginale montre les *Trichomonas* sous la forme de protozoaires piriformes, flagellés, très mobiles. On peut les fixer et les colorer par May-Grünwald-Giemsa ;
- la vaginite à *Candida* donne des leucorrhées blanches épaisses, grumeleuses, rappelant le « lait caillé ». Les *Candida* sont également reconnus au microscope après adjonction d'une goutte de solution de bleu de Crésyl ou de toluidine. Une culture est cependant indispensable sur milieu de Sabouraud ou gélose au sang. Les colonies poussent en quelques jours ;
- la vaginite à *Gardnerella* se traduit par des pertes blanches squameuses (comme dans la vaginite à *Trichomonas*) malodorantes. L'odeur de poisson qu'elles dégagent est reconnue par le mélange d'une goutte de prélèvement vaginal avec une goutte de potasse à 10 %, ce qui traduit l'association à des anaérobies. Sur le frottis coloré au Gram se voient des cellules épithéliales à contours flous recouvertes de bactéries (*clue cells*) et de petits bacilles Gram (–) d'aspect granuleux : *Gardnerella vaginalis*e ;
- la disparition de la flore vaginale normale (qui comprend avant tout la flore de Döderlein, c'est-à-dire de gros bacilles Gram (+), les lactobacilles), remplacée par une flore multimicrobienne caractérise la vaginose. Elle se traduit par des pertes avec forte odeur de poisson. Elle n'est pas prurigineuse.

Cervicites

Les cervicites sont dues à *Neisseria gonorrhoeae*, aux *Chlamydiae*, aux mycoplasmes. Leurs symptômes sont ceux d'une vaginite. Une fois sur deux, elles sont asymptomatiques. On les découvre parce que le partenaire masculin a une urétrite et qu'à l'examen, le col utérin est enflammé.

La gonococcie féminine est toujours endocervicale. C'est là qu'il faut la rechercher. Ensemencer sur gélose chocolat enrichie, incuber les cultures sous CO_2.

Les mycoplasmes ne sont pas visibles en microscopie optique. Ils sont cultivés sur des milieux spéciaux, liquides et solides (préciser la demande au laboratoire). Leur croissance est lente : 2 à 8 jours.

Les *Chlamydiae* sont aujourd'hui identifiées après prélèvement endocervical à l'écouvillon, par recherche directe de l'ADN de la bactérie en amplification génique (PCR ou méthode proche). Voir *Chlamydiae* page 87.

Prélèvement génital chez l'homme

L'étude bactériologique est indispensable au diagnostic d'une urétrite ou d'une ulcération génitale, car ni l'une ni l'autre ne sauraient être traitées sans la connaissance du germe en cause.

Technique

L'examen a lieu le matin, si possible avant la première miction.
Lorsqu'il existe un écoulement urétral, le pus ou la sérosité qui sourd est recueilli à l'orifice urétral sur une lame porte-objet et sur un écouvillon. En l'absence d'écoulement franc, un écouvillon de coton est introduit dans le premier centimètre de l'urètre et tourné à l'intérieur du canal, et un peu d'urines du premier jet est conservé.
L'écouvillon est envoyé immédiatement au laboratoire dans un étui contenant si possible un milieu de transport (type *Portagerm*).
Le laboratoire pratique un examen sur lame après coloration de Gram pour préciser la forme et les caractères des bactéries et de May-Grünewald-Giemsa afin de préciser la nature des cellules réactionnelles, la présence de levures ou de mycéliums. L'écouvillon est mis en culture.

Clinique

Urétrites

Les gonocoques sont reconnus dès l'examen direct qui montre des diplocoques Gram négatif en grains de café intra ou extracellulaires. Sinon, la culture sur gélose chocolat incubée sous CO_2 de l'écouvillon fait le diagnostic.
Les mycoplasmes (*M. hominis, M. genitalium*) et *Ureaplasma urealyticum* ne sont pas visibles au microscope optique. Ils sont cultivés sur des milieux spéciaux liquides et solides. Leur croissance est lente de 2 à 8 jours. Leur responsabilité dans l'entretien d'une urétrite non gonococcique est souvent difficile à établir car il existe des porteurs sains.
Les *Chlamydiae* sont identifiées après prélèvement à l'écouvillon ou plus simplement, dans le premier jet d'urines, par une recherche directe de l'ADN bactérien en amplification génique (PCR ou méthode proche). Voir *Chlamydiae* page 87.
La recherche de *Trichomonas* nécessite un examen immédiat entre lame et lamelle au microscope optique.

Chancres

En cas de chancre présumé syphilitique, les tréponèmes sont recherchés dans la sérosité de « seconde venue » déposée sur une lame et immédiatement examinée au microscope à fond noir.
En cas de chancre mou, l'étalement de la sérosité prélevée sur les bords du chancre montre après coloration (Giemsa) les bâtonnets caractéristiques du bacille de Ducrey. La culture est délicate. On peut s'en passer si le contexte clinique est évocateur (tropiques, chancre non induré, prurigineux, adénopathie inflammatoire).

Prostatites

L'examen cytobactériologique urinaire (ECBU) est souvent positif dans les prostatites aiguës montrant un colibacille (80 % des cas), un proteus, une klebsielle, un staphylocoque. L'ECBU est indispensable car il permet de revoir le traitement probabiliste initial.

Un examen cytobactériologique des sécrétions émises après massage prostatique, associé à un ECBU, est parfois proposé dans les prostatites chroniques. Les résultats sont décevants.

Procalcitonine

La procalcitonine (PCT) est un précurseur de la calcitonine synthétisé dans les cellules C de la thyroïde. Au cours des syndromes infectieux, en particulier d'origine bactérienne, la procalcitonine est également sécrétée dans divers organes comme le foie, les poumons, les reins, etc. sous l'effet des endotoxines bactériennes et des cytokines inflammatoires.
Son dosage, initialement utilisé dans les unités de réanimation, est maintenant couramment effectué pour juger de la gravité d'une infection bactérienne, différencier infection bactérienne ou virale, distinguer processus infectieux ou inflammatoires (maladies auto-immunes).

Valeurs usuelles

À l'état normal, la concentration de procalcitonine est très faible dans le plasma : < 0,5 ng/mL.

Clinique

Pouvant être détectée 3-4 heures après le début de l'infection, la PCT est un marqueur précoce sensible et spécifique de l'infection bactérienne et/ou parasitaire sévère.
L'augmentation de la PCT est corrélée avec la sévérité de l'infection, ce qui lui procure une valeur pronostique. Entre 0,5 et 2 ng/mL un état septique sévère est peu probable. Des valeurs de cet ordre sont retrouvées chez les polytraumatisés non infectés, ou après chirurgie cardiaque. Une PCT > 2 ng/mL est très en faveur d'un sepsis. Au-dessus de 10 ng/mL, un sepsis sévère ou un choc infectieux est en cause ; la concentration de procalcitonie peut atteindre plusieurs centaines de ng/mL.
Dans les inflammations chroniques, les maladies auto-immunes, les connectivites, les infections bactériennes locales (angine, infection urinaire basse) la procalcitonine reste < 0,5 ng/mL.
Bien que la PCT augmente également en cas d'infections parasitaires et fongiques sévères, son dosage permet de différencier une infection bactérienne et une infection virale ; la PCT reste normale dans les infections virales mais augmente dans les infections bactériennes, en corrélation avec la sévérité de l'infection (intérêt dans les pneumonies, les méningites).
La PCT est élevée de façon transitoire pendant les 2-3 premiers jours de la vie, ce qui rend difficile son interprétation en néonatalogie. Toutefois une concentration supérieure à 20 ng/mL évoque fortement une infection néonatale.

Remarque

La PCT est augmentée dans le cancer du poumon à petites cellules, le cancer médullaire de la thyroïde (développé à partir des cellules C).

Produits de dégradation de la fibrine
voir D-Dimères

Progestérone 17-hydroxy (17-OHP)

La 17-hydroxyprogestérone (17-OHP) est un stéroïde intermédiaire dans la synthèse du cortisol. Elle n'a aucune activité biologique, mais son dosage permet de repérer un déficit enzymatique situé en aval d'elle, et notamment un bloc en 21-hydroxylase.

Valeurs usuelles

- Nouveau-né > 24 h : < 1,5 ng/mL.
- Chez la femme :
  – phase folliculaire < 1,5 ng/mL ;
  – phase lutéale < 4,5 ng/mL ;
  – 60 min après *Synacthène* immédiat : < 10 ng/mL.

Hyperplasie surrénale congénitale

Une concentration plasmatique élevée de 17-OHP est en faveur d'un bloc surrénalien en 21 (ou 11)-hydroxylase. Ce bloc altère la synthèse du cortisol entre la 17-OHP et la 11-désoxy-corticostérone et celle de l'aldostérone entre 11-désoxy-corticostérone et corticostérone. Le déficit en glucocorticoïdes provoque une hypersécrétion d'ACTH qui entraîne une hyperandrogénie secondaire.

- À la naissance le bloc se révèle, chez la fille, par une ambiguïté sexuelle due à la virilisation hormonale avec ou sans perte de sel, chez le garçon par un syndrome de perte de sel, menaçant le pronostic vital. La 17-OHP est très augmentée dans le plasma de l'ordre de 100 ng/mL (N × 100 soit > 100 ng/mL).
- Les formes à révélation plus tardive, après la première année de vie, se traduisent par une hyperandrogénie : acné, hirsutisme, virilisation chez la fille, pseudopuberté précoce chez le garçon (verge et caractères sexuels secondaires développés, petits testicules). La 17-OHP est > 10 ng/mL. Le test au *Synacthène* met en évidence une réponse explosive de la 17-OHP supérieure à 20 ng/mL.
- Le bloc peut se révéler plus tardivement encore chez la femme adulte, par un hirsutisme avec oligoménorrhée et stérilité anovulatoire. Chez ces patientes, la 17-OHP est supérieure à 5 µg/L (en phase folliculaire). Après *Synacthène*, la réponse en 17-OHP est explosive.

Le dépistage néonatal de l'hyperplasie congénitale des surrénales est maintenant généralisé en France. Il repose sur le dosage de la 17-OHP sur une goutte de sang prélevée au talon au 4e jour (Voir Guthrie (test de), page 172).

Remarque

Le dosage du prégnanetriol urinaire (PGT) a longtemps servi au diagnostic de l'hyperplasie surrénale congénitale. Dans cette indication, il est remplacé aujourd'hui par celui de la 17-OH-progestérone. Il est encore utilisé par certains pour régler le traitement (à vie) de l'hyperplasie par l'hydrocortisone.

Prolactine

Sécrétée par les cellules éosinophiles de l'antéhypophyse, la prolactine a pour rôle principal de déclencher puis de maintenir la lactation.
À la différence des autres hormones hypophysaires, sa sécrétion ne fait pas intervenir un peptide stimulant hypothalamique. Elle est au contraire bloquée en permanence par la dopamine hypothalamique. La TRH, le VIP, la sérotonine sont à l'inverse des facteurs de stimulation.

Précautions de prélèvement

Prélèvement le matin, à jeun, après un repos de 20 minutes, en dehors de tout stress, dans la première moitié du cycle chez la femme, en l'absence de prise de médicaments susceptibles d'élever la prolactine en diminuant la dopamine inhibitrice : certains antidépresseurs, amphétamines, opiacés, méthadone, antiémétiques, antihistaminiques, certains antihypertenseurs, etc.
En raison de la pulsatilité sécrétoire de l'hormone, tout résultat anormal lors d'un premier dosage nécessite un contrôle de la « prolactine poolée », c'est-à-dire un dosage dans deux ou trois prélèvements de sang, à 15 minutes d'intervalle, le matin au repos.

Valeurs usuelles

- Chez l'enfant impubère : 1 à 15 ng/mL.
- Chez la femme avant la ménopause ; 5 à 20 ng/mL.
- Chez l'homme adulte : 5 à 15 ng/mL.

Le seuil pathologique est généralement fixé à 25 ng/mL.
Les résultats sont parfois exprimés en unités internationales. Les facteurs de conversion varient selon les réactifs utilisés pour le dosage : 1 ng = de 21 à 36 μU/mL.

Grossesse

Au cours de la grossesse, la prolactine augmente régulièrement jusqu'à atteindre 250 ng/mL peu avant l'accouchement.
Après l'accouchement, les concentrations se normalisent en 2 semaines en l'absence d'allaitement.En cas d'allaitement, chaque tétée provoque un pic de sécrétion dont l'amplitude s'atténue avec le temps, de sorte que 3 mois après le début de l'allaitement, le taux de prolactine est redevenu normal.

Hyperprolactinémie

Chez la femme, le dosage de la prolactine est demandé en première intention en cas d'aménorrhée, d'aménorrhée-galactorrhée ou de stérilité.
Chez l'homme, l'hyperprolactinémie peut être responsable d'impuissance de sorte qu'il est habituel de doser la prolactine chez les patients consultant pour troubles sexuels.
Devant une hyperprolactinémie (prolactine > 25 ng/mL), il convient d'abord d'éliminer une insuffisance rénale chronique (doser la créatinine) ou une hypothyroïdie

primaire, basse (doser la TSH) qui toutes deux sont fréquemment la cause d'élévations modérées de la prolactine. Il faut évidemment éliminer une grossesse débutante (la galactorrhée et l'aménorrhée ont fait demander le dosage).
Ces causes éliminées, une IRM de la région hypothalamo-hypophysaire s'impose afin de rechercher un adénome ou une déconnexion de la tige hypothalamohypophysaire.

Adénome à prolactine

Le diagnostic d'adénome à prolactine (80 % des adénomes hypophysaires) est très probable si la prolactinémie est au-delà de 150 ng/mL, il est pratiquement certain si la prolactine dépasse 250 ng/mL. Il existe en effet une assez bonne corrélation entre la prolactinémie et la taille de l'adénome. Devant un macroadénome, il est d'usage d'explorer les fonctions hypophysaires en raison de la possibilité d'adénome mixte (GH/prolactine ou TSH/prolactine).
Un microadénome intrasellaire donne généralement des prolactinémies comprises entre 25 et 100 ng/mL.

Hyperprolactinémies de « déconnexion »

Les hyperprolactinémies par atteinte hypothalamique ou déconnexion entre hypothalamus et hypophyse, plus rares, sont dues à des affections hypothalamo-hpophysaires diminuant le contrôle négatif de la dopamine sur la sécrétion de prolactine : adénomes hypophysaires non prolactiniques, craniopharyngiomes, maladies infiltratives (sarcoïdose, histiocytose, hypophysite). La prolactine est rarement > 150 ng/mL.
En cas d'hyperprolactinémie, un test au TRH (30 minutes après l'injection de TRH la prolactine est normalement multipliée par 3) est parfois utilisé, pour préciser son caractère stimulable (en faveur d'une cause non tumorale) ou non (en faveur d'un adénome). Cette distinction n'est pas absolue.

Remarque

Il existe des formes de haut poids moléculaire de la prolactine qui ont une activité faible : macroprolactine, *big big prolactine*. Ces variants induisent des hyperprolactinémies sans retentissement clinique. Y penser en cas de discordance entre la clinique et la biologie. Des méthodes particulières chromatographiques) permettent de séparer prolactine monomère, *big* et *big big prolactine*.

Hypoprolactinémies

Le déficit en prolactine est exceptionnel. Il est observé dans les nécroses hypophysaires et sa seule traduction est l'absence de montée laiteuse dans le post-partum.
La prolactine est basse et non stimulable par la TRH.

Protéine C anticoagulante

Synthétisée par le foie en présence de protéine K, la protéine C est un inhibiteur physiologique de la coagulation. Déversée inactive dans la circulation, elle est activée par la thrombine liée à la thrombomoduline présente à la surface de l'endothélium vasculaire.
Potentialisée par son cofacteur la protéine S, elle inactive les facteurs Va (proaccélérine activée) et VIIIa (facteur antihémophilique A activé) arrêtant ainsi la génération de thrombine et limitant la génération du caillot sanguin.

Précautions de prélèvement

Sang recueilli sur tube citraté 0,109 M dans la proportion de 1 volume de citrate pour 9 volumes de sang (0,5 mL pour 4,5 mL de sang). Pour plus de détails voir à « Temps de prothrombine ».
Arrêter tout traitement par les antivitamines K un mois auparavant (relais par l'héparine).
Dosage habituellement couplé avec celui de l'antithrombine et de la protéine S.

Valeurs usuelles

Mesure de l'activité anticoagulante ou dosage de la protéine C antigène : 70 à 130 % (des valeurs d'un pool de plasmas normaux).
À la naissance, la protéine C est basse (35 %), comme tous les facteurs vitamine K-dépendants, ne rejoignant les valeurs de l'adulte que vers la fin de la première année. L'interprétation du dosage reste difficile avant 10 ans.

Déficits en protéine C

Déficits héréditaires

Des déficits homozygotes, exceptionnels, se révèlent dans les premières heures de la vie par un purpura fulminans, et entraînent la mort en l'absence de traitement par des concentrés de protéine C (un diagnostic anténatal peut être proposé pour les grossesses suivantes ; la protéine C est codée par le chromosome 2). Le taux de protéine C se situe entre 0 et 30 %.
Chez l'adulte, les déficits observés sont des déficits hétérozygotes, peu marqués, avec des taux de protéine C autour de 40-50 % (on évoque un déficit au-dessous de 60 %), responsables de thromboses veineuses répétées, et d'embolies pulmonaires (les thromboses artérielles sont rares), ils sont recherchés en cas de thrombose veineuse profonde avant 45 ans ou de thrombose veineuse profonde après 50 ans sans facteur favorisant évident (chirurgie, cancer) ou encore en cas de thrombose superficielle récidivante.
Cette recherche est également indiquée avant toute contraception ou la première grossesse chez les femmes ayant un antécédent familial de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire avant 50 ans.

Le dépistage est réalisé par la mesure de l'activité anticoagulante ; le typage nécessite un dosage de l'antigène. Le déficit est le plus souvent de type I, dans lequel l'activité et l'antigène diminuent parallèlement. Le déficit de type II, qualitatif, caractérisé par une diminution de l'activité avec un antigène normal, est bien plus rare.

Déficits acquis

Les déficits acquis sont fréquents mais avec un risque de thrombose plus faible. Ils s'observent dans les insuffisances hépatiques, les ictères rétentionnels, les syndromes néphrotiques, la grossesse pré-éclamptique, les CIVD.

Les œstrogènes de synthèse entraînent une baisse inconstante de la protéine C, susceptible de majorer le risque de thrombose chez les femmes prédisposées suivant une contraception orale. Cette baisse est réversible à l'arrêt du traitement.

Les antivitamines K diminuent la protéine C quelques heures après la première prise. La protéine C remonte une dizaine de jours après l'arrêt du traitement.

La grossesse ne diminue pas la protéine C qui, au contraire, augmente à partir de la 20e semaine.

Voir aussi Antithrombine page 53 et Protéine S anticoagulante page 304.

Protéine C activée (résistance à la) – Facteur V Leyden

La protéine C une fois activée (par la thrombine liée à la thrombomoduline) inhibe les facteurs V (proaccélérine) et VIII activés.
Chez certains patients, l'effet anticoagulant de cette protéine activée ne se produit pas. Il y a résistance à la protéine C activée (RPCa).
Dans la majorité des cas, la résistance est liée à une mutation du gène de la proaccélérine désignée sous le nom de facteur V Leiden, qui empêche la proaccélérine d'être clivée par la protéine C activée. D'où une persistance anormale de la proaccélérine activée dans la circulation et une tendance à l'hypercoagulabilité.

Précautions de prélèvement

Sang recueilli sur citrate à la concentration 3,2 % (0,109 M) dans la proportion de 1 volume de citrate pour 9 volumes de sang (0,5 mL pour 4,5 mL de sang). Pour plus de détails voir Temps de prothrombine page 339.
Dosage possible chez les patients traités par l'héparine (le réactif contient un inhibiteur de l'héparine) et, depuis les tests de seconde génération, chez les malades traités par AVK.
Dosage habituellement couplé avec ceux des autres facteurs de thrombophilie.
Pour la recherche du facteur V Leiden en biologie moléculaire : sang total prélevé sur EDTA.

Valeurs usuelles

Le test consiste à mesurer le TCA avant et après addition de protéine C activée.
Les résultats sont exprimés en ratio TCA après PCa/TCA natif (sans PCa).
Valeur usuelle : ratio 2,10 (dépend des techniques utilisées par l'automate).
Un résultat anormal fait rechercher la mutation Leiden en biologie moléculaire après PCR. Cette recherche (consentement du patient obligatoire) permet de reconnaître l'absence de mutation, ou sa présence à l'état hétéro ou homozygote.

Clinique

Dans près de 90 % des cas, la résistance à la protéine C est due à la mutation du facteur V Leiden. L'anomalie, très rare en Afrique et en Asie, est courante en France, présente dans environ 5 % de la population générale et considérée comme la cause la plus fréquente de thrombophilie personnelle ou familiale. Elle est présente à l'état hétérozygote dans la plupart des cas. Les rares formes homozygotes constituent un risque majeur de thromboses veineuses profondes et d'embolies pulmonaires.
Les cas de résistance à la protéine C en l'absence de mutation facteur V Leiden sont observés au cours de contraceptions œstroprogetatives et de syndromes des antiphospholipides.

Remarque

Les résultats sont difficiles à interpréter en présence d'un anticoagulant de type lupique et chez les patients ayant un déficit important (> 50 %) en facteur V.

Protéine C-réactive

voir C-réactive protéine

Protéine S anticoagulante

La protéine S est un inhibiteur de la coagulation, vitamine K-dépendant, synthétisé par le foie et par les cellules endothéliales. La protéine S potentialise l'action de la protéine C dont elle est le cofacteur. La protéine C inactive les facteurs Va (proaccélérine activée) et VIIIa (facteur antihémophilique A activé).

Précautions de prélèvement

Sang recueilli sur citrate à la concentration 3,2 % (0,109 M) dans la proportion de 1 volume de citrate pour 9 volumes de sang (0,5 mL pour 4,5 mL de sang). Pour plus de détails voir Temps de prothrombine page 339.
Arrêt de tout traitement par les antivitamines K depuis au moins un mois (relais par l'héparine).

Valeurs usuelles

Mesure de l'activité anticoagulante ou dosage de la protéine S totale antigène ou de la protéine S libre antigène : 70 à 130 % (des valeurs d'un pool de plasmas normaux).
À la naissance la protéine C est basse (35 %), comme tous les facteurs vitamine K-dépendants, ne rejoignant les valeurs de l'adulte que vers la fin de la première année. L'interprétation du dosage reste difficile avant 10 ans.

Clinique

Déficits héréditaires

Des déficits homozygotes, exceptionnels, se révèlent dans les premières heures de la vie par un purpura fulminans.
Chez l'adulte, les déficits observés sont des déficits hétérozygotes, peu marqués, avec des taux de protéine S autour de 40-50 % (on évoque un déficit au-dessous de 60 %) responsables de thromboses veineuses répétées et d'embolies pulmonaires (les thromboses artérielles sont rares), ils sont recherchés en cas de thrombose veineuse profonde avant 45 ans ou de thrombose veineuse profonde après 50 ans sans facteur favorisant évident (chirurgie, cancer) ou encore en cas de thrombose superficielle récidivante.
Cette recherche est également indiquée avant toute contraception ou la première grossesse chez les femmes ayant un antécédent familial de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire avant 50 ans. Leur transmission est généralement dominante.
Le dépistage est réalisé par la mesure de l'activité anticoagulante ; le typage nécessite un dosage de l'antigène.et de la PS libre antigène. Le déficit est le plus souvent

de type quantitatif ou de type I dans lequel l'activité et l'antigène diminuent parallèlement. Le déficit de type II, qualitatif, caractérisé par une diminution de l'activité avec un antigène de protéine S totale normal, le déficit de type III lié à la baisse de la protéine S « libre », non liée aux protéines° sont bien plus rares.

Déficits acquis

Les déficits acquis s'observent dans les insuffisances hépatiques, les ictères rétentionnels, les syndromes néphrotiques, certains syndromes inflammatoires augmentant la concentration de protéine S liée et diminuant la fraction libre.
Les antivitamines K diminuent la protéine S quelques heures après la première prise. La protéine S remonte lentement 3 semaines après l'arrêt du traitement.
Les contraceptifs oraux contenant des œstrogènes diminuent la protéine S, de même que la grossesse (elle se normalise un mois après l'accouchement).
Voir page Protéine C ; page Antithrombine.

Protéines sériques (électrophorèse)

Bien qu'assez grossière, la séparation des protéines sériques par électrophorèse (EPS) reste encore utilisée en clinique.

Principe et modalités

L'examen consiste à soumettre les protéines du sérum à un champ électrique.
En milieu basique ces molécules amphotères se chargent négativement et, sous l'influence du champ électrique, migrent de la cathode vers l'anode. Une fois séparées, les différentes fractions protéiques peuvent être colorées puis mesurées par densitométrie optique. Le laboratoire fournit la bande du support, une courbe traduisant la densité optique des plages colorées, un tableau de chiffres.
En pratique quotidienne, on utilise l'EPS sur acétate de cellulose, en tampon véronal sodique, à pH 8,7. Un mL de sérum (et non de plasma, ce qui explique l'absence de fibrinogène sur les bandes) suffit à l'examen, mais le prélèvement ne doit pas avoir été hémolysé.

Électrophorèse normale

L'électrophorèse sépare cinq grandes fractions qui sont, dans l'ordre de mobilité décroissante, l'albumine, les alpha1, alpha2, bêta et gammaglobulines.
Il est facile de retenir leur coefficient de répartition : {2/3} d'albumine, {1/3} de globulines, lesquelles sont réparties selon une progression arithmétique de raison 4, ce qui aboutit aux valeurs approximatives suivantes chez l'adulte :

Albumine	α1-globuline	α2-globuline	β-globuline	γ-globuline
60 %	4 %	8 %	12 %	16 %
43 g/L	3 g/L	6 g/L	9 g/L	12 g/L

Ces valeurs sont généralement retenues en raison de leur commodité mnémotechnique. Mais une large dispersion autour d'elles est possible. En outre, il ne faut pas oublier que, même si des bandes distinctes sont obtenues par l'électrophorèse, chacune d'elle (sauf l'albumine) renferme plusieurs protéines.
L'interprétation de l'EPS repose autant sur le profil électrophorétique que sur les données chiffrées. Il est souvent remarqué qu'albumine, β et α1-globulines sont synthétisées par le foie, tandis que les γ-globulines sont le produit de l'activité lymphoplasmocytaire de sorte qu'un seul coup d'œil au profil électrophorétique permet de distinguer deux grands aspects pathologiques différents.
Toutefois si l'on a tendance à assimiler immuno et gammaglobulines, c'est parce que les gammaglobulines ne sont constituées que d'immunoglobulines. Mais on trouve également des immunoglobulines dans les β et les α2-globulines (les IgA et les IgM sont surtout localisées dans la région des β-globulines).

Clinique

Hypoalbuminémie (< 30 g/L)

Témoignant d'une insuffisance de synthèse ou d'une exagération des pertes protidiques, elle se voit essentiellement dans quatre situations :

- dénutrition ;
- insuffisance hépatocellulaire ;
- syndrome néphrotique ;
- malabsorption digestive.

Voir Albumine p. 16.

Syndrome inflammatoire

Un syndrome inflammatoire se traduit par une augmentation des α1 et surtout des α2-globulines, traduction électrophorétique de la synthèse par le foie de « protéines de l'inflammation » : haptoglobine, protéine C-réactive, orosomucoïde, α1-antitrypsine.

Hypergammaglobulinémies

Une augmentation diffuse, avec un aspect en dôme des gammaglobulines, est due à une stimulation polyclonale du système immunitaire. Elle se rencontre dans de nombreuses circonstances : infections ou parasitoses au long cours, connectivites (LED, maladie de Gougerot-Sjögren), maladies chroniques du foie.

Ces hypergammaglobulinémies polyclonales sont constituées d'IgA (cirrhoses), d'IgG (hépatites chroniques, LED) ou d'un mélange d'IgA, d'IgM et d'IgG. Le dôme peut mordre sur la zone bêta pour former un « bloc bêta-gamma » caractéristique des cirrhoses hépatiques.

L'existence d'un pic (et non d'un dôme) homogène à base étroite, en général dans les gammaglobulines, parfois dans les bêtaglobulines (lorsqu'il s'agit d'IgA ou d'IgM) révèle la prolifération monoclonale de cellules B. Toutefois ce caractère monoclonal d'une immunoglobuline ne peut être démontré qu'à l'immunofixation qui doit être couplée à la recherche de la chaîne légère libre dans les urines (voir page 199 Immunofixation).

Hypogammaglobulinémies

La diminution des α1-globulines est un bon signe de déficit en α1-antitrypsine.

La diminution des gammaglobulines traduit un défaut quantitatif ou qualitatif des lymphocytes B, au cours de lymphomes B, de la LLC, de certains traitements immunosuppresseurs, en cas d'intensification thérapeutique avec autogreffe, de certaines insuffisances hépatiques aiguës, de syndrome néphrotique.

Au cours d'un syndrome néphrotique, la fuite urinaire des immunoglobulines peut être importante, provoquant une hypoglobulinémie profonde.

L'agammaglobulinémie liée au sexe (maladie de Bruton) se révèle, chez les garçons, quelques mois après la naissance lorsque les immunoglobulines maternelles ont disparu. Elle se traduit par des infections respiratoires et ORL à répétitions. Les IgG sont très diminuées. Elle est due à un blocage des lymphocytes à un stade pré-B.

Protéinurie

La présence de protéines plasmatiques dans les urines a une grande valeur sémiologique. C'est parfois le seul signe d'une atteinte rénale.

Recherche

La recherche d'une protéinurie utilise des bandelettes réactives (type *Albustix*), imprégnées de bleu de bromophénol, immergées brièvement dans de l'urine fraîche. L'indicateur coloré vire du jaune au vert en présence de protéines. Les résultats sont exprimés en croix (de 0 à ++++). Le seuil de sensibilité est de l'ordre de 200 mg/L.

La technique expose à des faux positifs : bandelettes trop anciennes, urines trop alcalines (pH > 7), infection urinaire à germe uréasique. Les bandelettes ne décèlent pas la microalbuminurie et ne détectent pas les chaînes légères d'immunoglobulines caractéristiques du myélome.

En présence d'une hématurie ou d'une pyurie, la constatation d'une protéinurie n'autorise aucune conclusion. La recherche doit être répétée après disparition de l'hématurie ou de l'infection, ou pratiquée sur des urines filtrées.

Toute protéinurie trouvée positive à la bandelette doit être confirmée par un dosage au laboratoire.

Dosage

Le dosage s'effectue soit sur les urines de 24 heures (recueil validé par le dosage de la créatininurie), soit sur un échantillon en notant soigneusement la durée du recueil.

Le dosage de la protéinurie utilise généralement une méthode colorimétrique (rouge de pyrogallol) automatisée.

Le résultat est exprimé en débit : g/24 h ou mg/min, et non en g/L (il est parfois rendu en mg/mol de créatinine).

Valeurs usuelles

La protéinurie physiologique varie de 20 à 100 mg/24 h. Elle comporte environ 60 % de protéines d'origine plasmatique et 40 % de protéines d'origine rénale locale dont la principale est la protéine de Tamm-Horfsall.

Par « microalbuminurie », on entend une protéinurie supérieure à la protéinurie physiologique mais en deçà du seuil de sensibilité des bandelettes. Dosée par radio-immunonologie, elle détecte les lésions précoces de la néphropathie diabétique et/ou hypertensive (voir page 250).

Une protéinurie permanente > 150 mg/24 h est pathologique. Compte tenu de leur seuil de sensibilité, une protéinurie détectée par les bandelettes est toujours pathologique.

Une protéinurie est qualifiée de faible lorsqu'elle est < 1 g/24 h, de moyenne entre 1 et 3 g/24, d'abondante au-dessus de 3 g/24 h.

Il est habituel d'observer des variations journalières de la protéinurie de l'ordre de 20 %.

Protéinuries intermittentes

Une protéinurie intermittente sans caractère pathologique peut survenir de façon transitoire au décours d'un effort physique (marathon), d'une fièvre, d'un coup de chaleur, d'une poussée d'insuffisance cardiaque. Une légère protéinurie peut être observée à partir du 2e trimestre de grossesse.

Une protéinurie est qualifiée d'orthostatique lorsqu'elle est présente dans les urines prélevées le soir après 8 heures passées en position debout mais absente des urines émises dans la nuit plus de 4 heures après le coucher ou recueillies le matin au réveil avant le lever. Elle est strictement isolée et généralement < 1 g/24 h. La raison de cette anomalie bénigne qui frappe des sujets jeunes, longilignes et hyperlordotiques est mal connue. Elle nécessite une surveillance, mais n'implique aucune restriction dans les activités du sujet et ne contre-indique pas les vaccinations.

Protéinuries permanentes

Une protéinurie permanente traduit une atteinte rénale. Les protéinuries abondantes supérieures à 3 g/24 h et riches en albumine sont dues à une atteinte glomérulaire. Les protéinuries inférieures à 2 g/24 h peuvent correspondre aussi bien à des lésions glomérulaires qu'à des lésions tubulaires.

Protéinuries glomérulaires

Les protéines glomérulaires sont habituellement abondantes.

Si la protéinurie est élevée, supérieure à 3 g/24 h, et s'il existe en outre une hypo-albuminémie inférieure à 30 g/L, elle s'intègre dans le cadre d'un syndrome néphrotique. Le syndrome néphrotique se définit par l'association d'une protéinurie > 3 g/24 h faite majoritairement d'albumine et d'une hypoalbubinémie < 30 g/L. Une hypogammaglobulinémie est habituelle alors que les $\alpha 2$ sont augmentées. Une hyper-lipidémie est fréquente avec une hypercholestérolémie entre 3 et 5 g/L (7,8 à 12,8 mmol/L) et une hypertriglycéridémie de 2 à 5 g/L (2,2 à 5,5 mmol/L). Un état d'hypercoagulabilité est présent dans un quart des cas lié notamment à la perte urinaire d'anticoagulants naturels : antithrombine et protéine S. La cause habituelle d'un syndrome néphrotique chez l'enfant est la glomérulonéphrite à lésions glomérulaires minimes (ou la hyalinose segmentaire et focale) ; chez l'adulte c'est la glomérulo-néphrite extramembraneuse (parfois associée à un cancer chez les patients âgés).

Une protéinurie est dite « sélective » lorsqu'elle est composée de petites molécules : albumine à plus de 80 % et globulines de faible poids moléculaire. Une protéinurie est dite « non sélective » lorsque toutes les protéines du plasma sont représentées, y compris de grosses molécules. La sélectivité d'une protéinurie est appréciée (grossièrement) par l'électrophorèse des urines. Les protéinuries sélectives correspondent à des lésions glomérulaires peu importantes, les protéinuries non sélectives à des lésions glomérulaires graves.

Une protéinurie glomérulaire sélective isolée (sans hématurie, ni hypertension, ni insuffisance rénale) traduit souvent une glomérulonéphrite à lésions glomérulaires minimes, une protéinurie non sélective, une glomérulonéphrite extramembraneuse, membranoproliférative ou extracapillaire.

Dans le syndrome néphrotique aigu, une protéinurie brutalement apparue s'associe à une hématurie des œdèmes, une HTA. Il traduit une glomérulonéphrite aiguë ou une glomérulonéphrite membranoproliférative au début.

L'existence d'une protéinurie glomérulaire est une indication à pratiquer une ponction-biopsie rénale qui précisera la forme histologique de la néphrite et son pronostic. Cette indication n'est pas systématique, notamment chez l'enfant souffrant d'un syndrome néphrotique pur, cas où la ponction-biopsie rénale peut être différée.

Protéinuries tubulaires

Les protéinuries tubulaires sont constituées de protéines de faible poids moléculaire (inférieur à 30 000 d) qui d'ordinaire sont filtrées par le glomérule et presqu'entièrement réabsorbées par le tubule, comme la β2-microglobuline, la *retinol-binding-protein*, ou les chaînes légères d'immunoglobulines. En cas d'atteinte tubulaire, ces protéines, qui ne sont pas décelées par les bandelettes colorées, sont retrouvées sur les tracés électrophorétiques. Les protéinuries tubulaires s'observent dans les tubulopathies congénitales, les néphrites interstitielles, les reins polykystiques. Une protéinurie tubulaire associée à une albuminurie peut être due à la présence de lésions glomérulaires associées (néphropathies tubulo-interstitielles, rejet de greffe).

Protéinuries globuliniques

La protéinurie du myélome est une protéinurie abondante avec à l'électrophorèse un pic étroit dont l'immunofixation confirme la nature monolonale. Elle contre-indique les examens avec produits de contraste iodés (risque d'anurie). Elle n'est composée parfois que d'une chaîne légère monoclonale (protéine de Bence Jones).

PSA : *Prostate Specific Antigen*

Cet antigène circulant est une glycoprotéine sécrétée exclusivement par les cellules glandulaires de la prostate. Il n'est retrouvé dans aucun autre tissu. Il est indétectable chez la femme.
« Marqueur de la prostate », il s'élève dans toute affection prostatique en évolution (adénome, prostatite, cancer) mais son augmentation est beaucoup plus importante et plus rapide en cas de cancer (la sécrétion de PSA par gramme de cancer est 10 fois plus importante que par gramme d'adénome).

Précautions de prélèvement

Prélèvement sur tube sec à jeun de préférence (pour éviter un sérum lipidémique).
Le dosage doit être effectué à distance (10 jours) d'une biopsie ou d'une échographie prostatique qui élèvent le taux de l'antigène. En revanche, il pourrait être effectué peu après un toucher rectal qui n'élèverait pas sensiblement le PSA.
Éviter de prélever après une éjaculation.

Valeurs usuelles

PSA total :
- homme de moins de 60 ans : < 4 ng/mL (valeur seuil pour le dépistage du cancer de la prostate) ;
- au-delà de 60 ans : augmentation de 0,04 ng/mL/an ;
- après 70 ans : < 6,5 ng/mL (6,5 µg/L).

Rapport PSA libre/total : 15 %.

Dépistage du cancer de la prostate

Le dépistage du cancer de la prostate par dosage annuel du PSA est recommandé dans la tranche d'âge de 50 à 70 ans ou à partir de 40 ans s'il existe des antécédents familiaux (deux ascendants ou deux collatéraux de cancer prostatique).
Un PSA > 4 ng/mL mais < 10 ng/mL indique soit un adénome bénin, soit un cancer.
Au-delà de 10 ng/mL, les chances qu'il s'agisse d'un adénome sont très réduites (un PSA > 10 ng/mL associé à un toucher rectal suspect représente un risque de cancer de 80 %).
Pour distinguer un adénome d'un cancer, il est nécessaire d'avoir recours à une échographie et une biopsie échoguidée.
Auparavant, il est possible de doser le PSA « libre ». Une partie du PSA (5 à 10 %) existe en effet sous forme « libre », sans liaison avec une protéine vectrice comme c'est le cas pour le reste du PSA « total ». Cette fraction libre, assez spécifique du tissu bénin, est augmentée en cas d'adénome, diminuée en cas de cancer où presque tout le PSA est sous forme liée. Un rapport PSA libre/PSA total bas inférieur à 15 % est en faveur d'un cancer. Au-dessus de 25 %, la probabilité d'absence de cancer est très forte (> 95 %). La prise en compte de ce rapport « pourrait éviter des biopsies chez des patients ayant un PSA entre 4 et 10 ng/mL » (Anaes).

En revanche, il n'a pas été démontré que des techniques telles que la mesure de la densité du PSA (rapport entre le volume prostatique mesuré en échographie et le PSA) ou la cinétique (« vélocité » des Anglo-Saxons) du PSA (amplitude de l'augmentation du PSA à plusieurs mois d'intervalle) ont un intérêt pour le diagnostic précoce du cancer de la prostate (Anaes).

Suivi du traitement du cancer de la prostate

La concentration de PSA peut avoir une valeur pronostique : au-dessus de 50 µg/mL, une atteinte ganglionnaire est très probable, au-dessus de 100 µg/mL les métastases sont quasi certaines.

En cas de prostatectomie totale, le PSA doit devenir indétectable (en tout cas < 0,2 ng/mL) dans les 3 mois. La persistance d'un PSA élevé > 0,2 ng/mL après 3 mois est le signe d'une maladie résiduelle.

Après radiothérapie, la baisse du PSA est plus lente : 12 à 24 mois.

Un traitement hormonal efficace abaisse la concentration de PSA au-dessous de 1 ng/mL. La remontée du PSA est le signe d'un échappement hormonal.



Réaction biologique de la grossesse

voir Grossesse

Recherche d'anticorps irréguliers antiérythrocytaires, recherche d'agglutinines irrégulières (RAI)

Cet examen est d'ordinaire appelé « Recherche d'agglutinines irrégulières » mais il est plus correct de l'appeler « Recherche d'anticorps irréguliers » car les anticorps recherchés sont des hémolysines de classe IgG et non pas des agglutinines de classe IgM.

Les anticorps recherchés sont des anticorps antiérythrocytaires dirigés contre des antigènes de groupe sanguin autres que ceux du système A B O. Ils sont dits irréguliers, car *in vitro,* ils n'agglutinent pas directement les globules rouges porteurs de l'antigène. Pour les mettre en évidence, il faut traiter les hématies par des enzymes (papaïne, trypsine) ou les placer en milieu albumineux.

Certains sont « naturels », détectés chez des sujets qui n'ont jamais été exposés à l'antigène correspondant. (Il s'agit le plus souvent d'anti-Lewis.) La plupart sont immuns apparus à la suite d'une grossesse ou de transfusions.

La recherche d'anticorps irréguliers est obligatoire lors de l'examen prénuptial et deux fois au moins au cours de la grossesse (arrêté du 26 avril 2002). Elle est systématique avant toute transfusion de concentré de globules rouges (arrêté du 4 août 1994).

Recherche

Les anticorps irréguliers sont recherchés au moyen d'un panel d'hématies de groupe O, portant les antigènes des principaux systèmes de groupes sanguins : Duffy, Kell, Lewis, Lutheran, Rh, etc. (un panel permet de tester une trentaine d'antigènes). Les anticorps sont révélés soit par un test de Coombs indirect, soit au moyen d'enzymes protéolytiques favorisant l'agglutination soit, mieux, par les deux méthodes qui sont automatisables.

La concentration en anticorps peut être mesurée par méthode semi-quanitative automatisée.

Précautions de prélèvement

Prélèvement de sang veineux sur tube avec citrate ou EDTA en se gardant de toute hémolyse qui gênerait l'interprétation.

Mentionner sur la demande d'examen :

- l'existence d'une grossesse ;
- la date et la nature de la dernière transfusion ;

- les traitements en cours (certains médicaments peuvent entraîner une auto-immunisation) ;
- l'existence d'une maladie des agglutinines froides, d'un myélome, d'une maladie de Waldenström qui peuvent entraîner de fausses réactions positives.

Incompatibilité fœtomaternelle (IFM)

L'incompatibilité fœtomaternelle est une allo-immunisation d'une mère contre un antigène hérité du père, présent sur les hématies du fœtus. La fixation des anticorps maternels circulants sur les antigènes érythrocytaires fœtaux correspondants induit une anémie hémolytique. Celle-ci peut se produire *in utero* et conduire à la mort fœtale ou se manifester après la naissance par une maladie hémolytique du nouveau-né qui comporte un risque majeur d'atteinte cérébrale par fixation de la bilirubine sur les noyaux gris.

Dans la moitié des cas d'incompatibilité fœtomaternelle, la mère Rhésus négatif (Rh1–) s'immunise contre les hématies d'un fœtus Rhésus positif (Rh1+). Les allo-immunisations anti-Rh2, anti-Rh3, anti-Rh5, sont moins graves.

Chez les femmes enceintes de phénotype Rh négatif une recherche d'anticorps irréguliers doit être pratiquée dès la déclaration de grossesse. Négative, elle est répétée aux 6e, 8e et 9e mois car l'immunisation anti-D peut apparaître tardivement. Chez les femmes enceintes Rh1+, elle n'est pratiquée qu'une fois.

Transfusions

Avant toute transfusion, la détection des allo-immunisations dans divers systèmes de groupes sanguins (Kell, Duffy, Kidd, Lutheran, etc.) permet d'éviter les accidents de transfusions par l'emploi de sang phénotypé, dépourvus des antigènes correspondant aux anticorps irréguliers détectés.Les allo-immunisations les plus fréquentes sont des immunisations anti-Kell, anti-E, anti-C, anti-Duffy anti-Kidd, anti-MNS (S, s).

Une allo-immunisation mal ou non recherchée fait courir le risque d'un accident transfusionnel se traduisant dans sa forme majeure par un choc, apparaissant dans les minutes ou les heures qui suivent la transfusion, souvent compliqué de CIVD, d'insuffisance rénale aiguë.

Un ictère hémolytique peut survenir de manière précoce (le lendemain), ou retardée, au 6e jour (ce qui signe dans ce cas la réactivation d'un anticorps). Certaines allo-immunisations restent asymptomatiques : c'est l'inefficacité de la transfusion qui les fait rechercher.

Rénine plasmatique

La rénine est une enzyme synthétisée dans les cellules juxta-glomérulaires du cortex rénal en réponse à une baisse du volume intravasculaire. Elle libère, à partir de l'angiotensinogène synthétisé par le foie et présent dans le plasma, l'angiotensine I inactive qu'une enzyme de conversion transforme en angiotensine II vasoconstrictive et principal stimulus de la sécrétion d'aldostérone par la surrénale.
L'ensemble rénine, angiotensine, aldostérone régule la pression artérielle, le bilan sodé et potassique.
La rénine et l'aldostérone sont stimulées par la position debout.

Précautions de prélèvement

Le prélèvement doit être immédiatement centrifugé puis congelé. Deux prélèvements sont habituellement réalisés : le premier sur le sujet couché depuis la veille au soir (ou au moins depuis 2 heures) le second sur sujet debout après une heure de déambulation.
Exiger l'arrêt des hypnotiques, de tout antihypertenseur depuis 15 jours, de tout produit antialdolstérone depuis au moins 6 semaines.
Le patient doit être au régime normosodé depuis quelques jours (vérifier la natriurèse des 24 heures qui doit être de l'ordre de 100 mmol, soit 6 g de NaCl). Corriger le déficit potassique par du chlorure de potassium, l'hypokaliémie inhibant la production d'aldostérone et stimulant celle de rénine.
Le dosage est couplé avec celui de l'aldostérone (voir page 22).

Valeurs usuelles

Les résultats dépendent de la méthode utilisée (se renseigner auprès du laboratoire), de l'âge et de la composition en sel du régime.
À titre indicatif, dosage de la rénine active chez un adulte en régime normosodé :

- en position couchée : < 20 pg/mL ou 33 pU/mL ;
- après orthostatisme : 5 à, 40 pg/mL.

Les valeurs sont plus basses après 60 ans, plus élevées chez l'enfant.

- Aldostérone plasmatique : 10 à 140 pg/mL (55 à 388 pmol/L) en position couchée et 30 à 220 pg/mL (80 à 610 pmol/L) debout.
- Aldostérone urinaire : 2 à 18 g/24 h (pour une créatininurie comprise entre 7 et 30 mmol/24 h).

Clinique

Signification dans le cadre d'une hypertension artérielle

L'exploration du système rénine – aldostérone (SRA) est indiquée :

- en cas d'HTA associée à une hypokaliémie < 3,6 mmol/L, vérifiée à deux reprises, d'origine rénale (kaliurèse > 20-30 mmol/24 h) ;
- éventuellement en cas d'hypertension artérielle non modifiée par une trithérapie bien observée, ou d'hypertension chez un patient de moins de 30 ans.

Hyper-réninismes

Une rénine élevée fortement stimulable par l'orthostatisme et une aldostérone augmentée traduisent un hyperaldostéronisme secondaire. Dans le cadre d'une hypertension artérielle, il est dû à :

- un excès de diurétique et de restriction sodée, ignoré ou occulté ;
- une hypertension rénovasculaire ;
- exceptionnellement, une tumeur rénale productrice de rénine, un réninome (les concentrations de rénine sont très élevées : 5 × N, voire 10 × N).

Hyporéninismes

Si la rénine et l'aldostérone sont toutes les deux basses, c'est que sont sécrétés d'autres minéralocorticoÏdes que l'aldostérone. Ce peut être le cortisol ou la déoxycorticostérone. Il peut s'agir :

- d'un syndrome de Cushing par production tumorale ectopique d'ACTH ou dû à un corticosurrénalome ;
- d'une intoxication par l'acide glycyrrhizinique (réglisse et substances apparentées connues dans les boissons sans alcool), qui bloque la transformation de cortisol actif en cortisone inactive ;
- chez l'enfant, en l'absence d'hypercortisolisme, d'un syndrome d'Ulick (déficit en 11-bêta-déshydrogénase), ou de Liddle (hypertension artérielle avec hypokaliémie de transmission autosomique dominante).

Si la rénine est basse et l'aldostérone augmentée, le diagnostic d'hyperaldostéronisme primaire est probable. Pour le confirmer, il est nécessaire de mettre en évidence l'autonomie de la production d'aldostérone par :

- une augmentation franche de la production d'aldostérone avec, à deux reprises, une aldostéronémie > 180 pg/mL (500 pmol/L) et/ou une aldostéronurie > 23 g/24 h (63 nmol/24 h) ;
- et un rapport aldostérone sur rénine nettement augmenté (ce rapport diffère d'une étude à l'autre et d'une technique de dosage à l'autre. Se renseigner auprès du laboratoire).

Il revient à l'imagerie de distinguer adénome de Conn, curable chirurgicalement, et hyperplasie des surrénales.

Signification en dehors de l'hypertension artérielle

Insuffisance corrticosurrénalienne primaire (ou basse ou maladie d'Addison)

Dans la maladie d'Addison, la sécrétion de minéralocorticoïdes est effondrée. La rénine est augmentée.

Œdèmes

En cas d'œdèmes ou d'ascite se produit un hyperaldostéronisme secondaire à l'hypovolémie. La rénine est augmentée mais n'est pas dosée dans ces cas.

Syndrome de Bartter

Ce syndrome lié à une anomalie génétique de la réabsorption du chlore dans l'anse de Henlé se caractérise par une hypokaliémie avec alcalose une rénine et une aldostérone élevées. Dans sa forme classique, il se traduit par une polyuropolydypsie dès l'enfance, un retard statural, des troubles du comportement, une surdité dans certains cas. Il n'y a pas d'hypertension.

Résistance protéine C activée

voir Protéine C activée

Réserve alcaline

voir Bicarbonates

Réticulocytes

Les réticulocytes sont des hématies jeunes, en circulation depuis moins de 48 heures. Elles contiennent encore des restes de ribosome qui peuvent être révélés par des colorants dits vitaux sous forme d'un fin réticulum.
Aujourd'hui, la numération des réticulocytes est faite par les automates, plus fiables et plus rapides que les méthodes manuelles.

Valeurs usuelles

Chez l'adulte : 25 à 100 G/L en l'absence d'anémie.

Clinique

Le nombre de réticulocytes permet de classer les anémies en « régénératives » (réticulocytose élevée) et arégénératives (réticulocytose basse).

Anémies régénératives

Les anémies régénératives, caractérisées par des réticulocytes > 150 000/µL (150 G/L), ont deux grandes causes :

- l'hémorragie interne ou externe ;
- l'hémolyse. Une anémie hémolytique se reconnaît à l'élévation de la bilirubine non conjuguée, à la baisse de l'haptoglobine et l'augmentation des LDH.

La cause d'une hémolyse est facilement reconnue dans des contextes cliniques évocateurs : septicémie, paludisme, morsure de serpent, intoxication aiguë professionnelle ou alimentaire (champignons), anomalies constitutionnelles du globule rouge, etc. En dehors de ces situations cliniques évidentes, le diagnostic d'une hémolyse repose sur le test de Coombs (voir p. 349).
Le test de Coombs permet de reconnaître les anémies hémolytiques immunes.

- les unes, aiguës, compliquent une infection virale chez l'enfant (rougeole, rubéole, primo-infection à CMV, MNI) ou une pneumonie à mycoplasme (IgM anti-I ou IgG anti-P) chez l'adulte ;
- les autres sont subaiguës ou chroniques. L'élution de l'anticorps permet de préciser sa nature biochimique (IgG, IgM, complément). ainsi que sa spécificité (anti-I, anti-Rhésus, anti-P) :

– les anémies hémolytiques à anticorps de classe IgG, anti-Rhésus (anticorps « chauds »), sont les plus fréquentes. Une fois sur deux, elles sont secondaires à une hémopathie lymphoïde (LLC, lymphome) ou à une connectivite (LED, sclérodermie),
– les anémies à anticorps de classe IgM, anti-I (anticorps « froids »), se voient dans la maladie de Waldenström et sont responsables de la maladie des agglutinines froides (voir page 15),
– les anémies à anticorps de type complément isolé font rechercher en priorité un médicament immuno-allergisant.

S'il n'y a pas d'anomalies corpusculaires sur le frottis et si le test de Coombs est négatif, il faut rechercher un déficit en G6PD, souvent révélé par la prise d'un médicament, par le dosage de l'enzyme sur le culot globulaire, une hémogloginopathie par une électroporèse, une ellyptocytose, une schizocytose par l'examen attentif du frottis sanguin.

Anémies arégénératives

Les anémies arégénéraives ou centrales ou médullaires, caractérisées par des réticulocytes < 100 G/L s'observent lorsque la moelle fonctionnelle manque de substrats (folates, B12, etc.) ou lorsque les cellules médullaires sont incompétentes ou trop peu nombreuses. Leur diagnostic repose souvent sur le myélogramme.

Toutefois avant de faire un myélogramme il faut éliminer, si l'anémie est normocytaire (VGM entre 85 et 95 fL) :

- une insuffisance rénale chronique (la créatinine dépasse 150 µmol/L) ;
- une insuffisance hypophysaire ;
- un rhumatisme inflammatoire chronique.

Si l'anémie est macrocytaire (VGM > 100 fL), il convient d'écarter :

- un alcoolisme chronique ;
- une hypothyroïdie.

Si l'anémie est macrocytaire, le dosage des folates et de la vitamine B12 est indispensable permettant le diagnostic :

- d'anémie de Biermer ;
- de carence en folates chez un alcoolique, un grand dénutri.

En l'absence des causes précédentes, l'analyse de la moelle osseuse est indispensable. Seul le myélogramme en effet permet de porter le diagnostic de leucémie aiguë oligoleucémique, de myélome, d'un syndrome myélo ou lymphoprolifératif, de métastases médullaires.

Si l'anémie est macrocytaire, non mégaloblastique, la moelle riche et bloquée, il s'agit d'une myélodysplasie (anémie « réfractaire » par dysfonctionnement des érythroblastes). Une coloration de Perls distingue alors :

- anémie réfractaire sidéroblastique (ARSI) où l'anémie est isolée, le pourcentage de cellules jeunes de la lignée granuleuse (blastes) < 5 % dans la moelle tandis que le taux de sidéroblastes en couronne dépasse 15 % ;
- et anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB) où l'anémie s'associe à une leucopénie et une thrombopénie et qui se caractérise par la présence, dans la moelle osseuse, d'une lignée granuleuse très riche dont les cellules jeunes (blastes) sont comprises entre 5 et 20 % et d'une dysmorphie des trois lignées.

Lorsque l'anémie est normocytaire, la moelle pauvre ou déserte, le diagnostic d'aplasie médullaire toxique ou idiopathique est le plus probable. Mais si un prélè-

vement pauvre traduit d'ordinaire une aplasie ; il peut aussi être dû à une myélofibrose ou une dilution lors de la réalisation du myélogramme. Une biopsie médullaire peut être indiquée.

Remarque

Il est inutile de doser les réticulocytes en cas d'anémie microcytaire car la microcytose traduit un trouble de la synthèse de l'hémoglobine, donc évidemment une anomalie médullaire.



Réaction biologique de la grossesse

voir Grossesse

Rubéole

La rubéole est une maladie éruptive de l'enfance habituellement bénigne. Contractée pendant la grossesse, elle est grave en raison du risque de malformation qu'elle fait courir au fœtus.

Le risque de malformations fœtales (neurosensorielles et cardiaques) est important avant 12 semaines d'aménorrhée (SA). Il est pratiquement nul passé 18 SA. Entre 12 et 18 SA, le risque est celui d'une surdité.

En France, grâce à la vaccination, l'incidence des rubéoles fœtales a grandement diminué.

Cinétique des anticorps

Au cours de la primo-infection rubéolique, les anticorps apparaissent « avec l'éruption », soit 16 jours en moyenne après le contage. Leur titre augmente « en 3 jours à 3 semaines » jusqu'à un plateau qui se maintient plusieurs mois puis redescend progressivement en quelques années jusqu'à un taux résiduel (de niveau variable mais généralement faible).

La réponse anticorps est faite :

- d'IgM présentes pendant 3 à 6 semaines pour ne plus jamais réapparaître même en cas de réinfection, témoignant donc d'une primo-infection ;
- d'IgG, qui persistent toute la vie.

Le titrage des anticorps se faisait classiquement par inhibition de l'hémagglutination (IHA). Les techniques récentes (Elisa, immunocapture) permettent de rechercher facilement les anticorps de classe IgG et IgM et facilitent grandement le diagnostic.

Recherche de l'immunité rubéolique

L'examen sérologique permet de dépister les femmes non protégées et de les vacciner avant une grossesse.

Le seuil de positivité est de 25 UI/mL en IHA de 10 à 15 UI/mL en Elisa.

Recherche d'une rubéole chez une femme enceinte

La recherche d'anticorps IgG antirubéolique est obligatoire pour la déclaration de grossesse avant 12 SA. Si cette recherche est positive, il est inutile de la renouveler : il n'y a pas de risque de primo-infection rubéolique. Si elle est négative, une surveillance clinique s'impose ainsi qu'une deuxième sérologie à 20 SA.

En cas de contage suspect, une sérologie est pratiquée et interprétée en se fondant sur la cinétique des anticorps rappelée plus haut.

Si le contage est récent (moins de 15 jours), la présence d'IgG indique une immunité ancienne. En l'absence d'IgG, il est nécessaire de rechercher les IgM en immuno-

capture 15 à 30 jours plus tard (de façon à se trouver avec certitude dans le plateau de la réponse anticorps). Si la sérologie IgG est positive, il s'agit d'une rubéole dont le diagnostic est confirmé par la présence d'IgM spécifiques.
Si le contage date de plus de 15 jours ou si l'examen montre une éruption suspecte, la recherche immédiate d'IgM permet de dire s'il s'agit ou non d'une rubéole selon le schéma :

- IgG+ IgM+ : rubéole ;
- IgG+ IgM– : infection ancienne ;
- IgG– IgM– : absence d'immunité ;
- IgG– IgM+ : rubéole possible, refaire un prélèvement.

Dans les cas difficiles, il est possible de s'aider de l'indice d'avidité des IgG. Un faible indice d'avidité (seuil variable selon la technique) est en faveur d'une infection de moins de 2 mois ; un indice élevé – signe d'une infection ancienne – exclut une infection dans les 3 mois précédents.

Diagnostic de l'infection fœtale *in utero*

Il est assuré par la surveillance échographique et par la mise en évidence du génome viral dans le liquide amniotique après la 18e SA et au minimum 6 semaines après la séroconversion maternelle. En cas de recherche négative, il est recommandé de titrer les IgM en immunocapture dans le sang fœtal après 22 SA.

Recherche d'une rubéole chez un nouveau-né

Chez un nouveau-né suspect de rubéole congénitale, il est nécessaire de titrer par immunocapture les anticorps IgM, témoins de l'infection *in utero* (les anticorps IgG peuvent provenir de la mère).
La recherche du virus par culture ou PCR dans les sécrétions pharyngées n'est pas nécessaire au diagnostic. Elle est cependant pratiquée pour suivre l'excrétion virale qui peut être prolongée (un an) et impose d'isoler le nouveau-né.

Shilling (test de)

voir Vitamine B12

Salmonelloses

Les salmonelles sont la cause, chez l'homme, des fièvres typhoïdes et paratyphoïdes et de gastro-entérites dites salmonelloses mineures.

Clinique

Fièvres typhoïdes et paratyphoïdes

Les fièvres typhoïdes et paratyphoïdes sont dues à des salmonelles strictement adaptées à l'homme : *S. typhi, S. paratyphi A, S. paratyphi C*. Elles s'observent en France de façon épisodique chez des voyageurs au retour de pays en voie de développement où l'hygiène est précaire.

Après une période d'incubation de 1 à 2 semaines survient une fièvre en plateau accompagnée de maux de tête, d'anorexie, d'un état de torpeur (« tuphos »), de diarrhée. Dans les formes plus graves peuvent survenir des perforations intestinales, des myocardites.

Une antibiothérapie appropriée permet la guérison en une dizaine de jours. La convalescence est parfois longue. Un portage chronique de salmonelle s'observe après guérison chez 2 à 5 % des patients (coproculture systématique après la guérison).

Gastro-entérites

Les gastro-entérites, dues majoritairement à *S. typhimurium* et *S. enteridis*, se manifestent sous la forme de cas isolés, d'épidémies communautaires, de toxi-infections alimentaires collectives ou TIAC (plus de 70 % des TIAC sont dues à des salmonelles). Elles sont dues à la consommation d'aliments contaminés consommés peu cuits, essentiellement les viandes (volailles principalement), les œufs et les produits laitiers. La durée d'incubation, de 1 à 2 jours, dépend de la dose ingérée et des caractéristiques de la souche de salmonelle. Puis surviennent une fièvre, une diarrhée, des vomissements et des douleurs abdominales. L'évolution est le plus souvent favorable en 3 à 5 jours sans traitement. Une antibiothérapie est généralement prescrite aux personnes âgées, aux nourrissons, aux immunodéprimés chez lesquels l'infection peut être sévère.

Diagnostic bactériologique

Le diagnostic de fièvre typhoïde repose sur l'hémoculture, positive dans 90 % des cas durant la première semaine. Les salmonelles poussent facilement sur milieux ordinaires.

Le diagnostic de gastro-entérite repose sur la coproculture. L'ensemencement se fait sur milieux sélectifs pour salmonelles et shigelles. L'espèce est reconnue sur ses carac-

tères biochimiques déterminés après ensemencement d'une galerie standardisée. Le sérovar est ensuite précisé.

Sérologie

Le sérodiagnostic de Widal-Félix contribue au diagnostic de fièvre typhoïde lorsque les hémocultures et les coprocultures restent négatives. Il consiste à mettre des dilutions du sérum du malade en présence d'antigènes O (antigène somatique) et H (antigène flagellaire) de *Salmonella typhi*, de *Salmonella paratyphi* A, B et C, et à rechercher une agglutination.

Une élévation parallèle et franche du taux de deux anticorps O et H supérieure à 1/320 permet le diagnostic de typhoïde ou de paratyphoïde.

Pour interpréter le sérodiagnostic de Widal, il convient de tenir compte des caractéristiques de chaque type d'anticorps :

- l'anticorps anti-O apparaît vers le 8e jour, atteint vers le 12e jour des taux moyennement élevés (1/800), puis disparaît peu après la guérison clinique. L'antigène O est une mosaïque d'antigènes dont certains se retrouvent dans des salmonelles responsables d'infections digestives non typhoïdiques, des *Yersinia*, des brucelles et des *Candida*. Une réponse anti-O isolée ne permet donc pas de faire le diagnostic de typhoïde ;
- l'anticorps anti-H apparaît plus tardivement, vers le 12e-14e jour, atteint des taux plus élevés (1/1 600) et persiste plusieurs années, voire indéfiniment, à un titre moyen de 1/200. Il permet l'identification de la salmonelle en cause.

Il est également possible de rechercher les anticorps contre les salmonelles mineures : *S. enteridis et typhimurium.* Ce sérodiagnostic est peu pratiqué.

Remarque

Les fièvres typhoïdes et paratyphoïdes, les TIAC sont des maladies à déclaration obligatoire.

Sérotonine

La sérotonine ou 5 hydroxy-tryptamine (5-HT) est synthétisée à partir du tryptophane par les neurones sérotoninergiques, les cellules chromaffines de l'intestin, les plaquettes. Ce neurotransmetteur est impliqué dans les dépressions, les troubles du sommeil, la migraine mais n'est dosé, en pratique courante, que dans le cadre du diagnostic et du suivi des tumeurs carcinoïdes.

Précautions de prélèvement

Avant le prélèvement, éviter les aliments riches en tryptophane et sérotonine : ananas, avocats, bananes, chocolat, fruits secs, kiwis, pamplemousses, tomates. Prélever sur héparine en tube plastique (le verre provoque une adhésion plaquettaire et une libération de 5-HT et l'absence d'anticoagulant entraîne des pertes de 5-HT).

Dosage sur sang total recueilli (le plasma peut être utilisé, mais les résultats dépendent de sa richesse en plaquettes qui dépend elle-même de la vitesse de centrifugation).

Urines de 24 heures recueillies dans un récipient en plastique sur 10 mL d'acide chlorhydrique 6 ou 12N afin d'abaisser le pH autour de 2.

Valeurs usuelles

Sang total : 5-HT : 0,10-1,50 µmol/L.

Urines :

- 5-HT urinaire : 50-700 nmol/24 h ou 5-90 nmol/mmol de créatinine ;
- 5-HIAA urinaire : 5-45 µmol/24 h ou 0,7-3,60 µmol/mmol de créatinine.

Clinique

Tumeurs carcinoïdes

Les tumeurs carcinoïdes du grêle (mais aussi des bronches, des ovaires, des testicules) sont des tumeurs d'évolution lente produisant de la sérotonine. Lorsque la sécrétion de sérotonine est importante, elles se traduisent par un syndrome carcinoïde associant flushes cutanés, diarrhée et, une fois sur deux, une endocardite fibroplastique. La survenue d'un syndrome carcinoïde est de mauvais pronostic car il est l'expression d'une forte masse tumorale avec souvent des métastases hépatiques et ganglionnaires.

La sérotonine est très élevée dans le sang total. L'élimination urinaire de 5-HIAA est massive.

Les tumeurs carcinoïdes rectales ne sont pratiquement jamais sécrétantes et ne donnent pas de syndrome carcinoïde.

Autres affections

La 5-HT augmente dans les papillomes, certaines migraines.

Sa baisse dans les syndromes dépressifs a justifié la mise au point d'antidépresseurs susceptibles de l'augmenter.

Voir page 3 Acide 5-hydroxy-indole-acétique (5-HIAA) urinaire.

SGOT (transaminases glutamo-oxalo-acétiques)

voir Transaminases SGPT (transaminases glutamo-pyruviques) et Transaminases

SHILLING (test de)

voir Vitamine B12

Sida

voir VIH

Sodium sanguin

Le sodium est le cation le plus important du secteur extracellulaire dans lequel il se trouve sous forme de chlorures et de bicarbonates. Les variations de sa concentration dans le sang sont particulièrement fréquentes.

Valeurs usuelles

140 ± 5 mEq/L (ou mmol/L).

Natrémie/osmolalité plasmatique

Les sels de sodium sont des substances osmotiquement actives et la natrémie est à l'origine de 95 % de l'osmolalité efficace extracellulaire.
Toutefois il est deux circonstances dans lesquelles la natrémie ne reflète pas l'osmolalité efficace :

- la première est due à la présence dans le sang de substances osmotiquement actives, comme le glucose. Dans ce cas il se produit un appel d'eau du secteur cellulaire vers le plasma qui abaisse la natrémie, ce qui donne à penser que l'osmolalité plasmatique est diminuée alors qu'elle reste augmentée. En cas d'hyperglycémie, par exemple, selon la formule de Katz (ΔNa (mmol/L) = ΔGlycémie (g/L) × 1,6), toute augmentation de la glycémie de 5,5 mmol/L provoque une diminution de la natrémie de 1,6 mmol/L ;
- la seconde concerne les cas d'hyponatrémie « factice » (pseudohyponatrémie). Dans ces cas, il existe dans le plasma un excès de substances pauvres en sodium,

dont le volume n'est pas négligeable. Il s'agit le plus souvent d'une hyperlipidémie majeure (le sérum est lactescent), ou d'une hyperprotidémie majeure. Cette erreur de mesure, propre à d'anciennes méthodes, est devenue rare avec les appareils modernes de dosage de l'ionogramme sanguin.

Hyponatrémie (sodium sanguin < 135 mmol/L)

L'hyponatrémie est un désordre fréquent, le plus fréquent des troubles électrolytiques chez les malades hospitalisés.

Elle est rarement symptomatique et c'est habituellement une découverte d'examen systématique tout au moins au cours des hyponatrémies chroniques, le plus souvent observées chez la femme ou le sujet âgé. Lorsque l'hyponatrémie se constitue rapidement, en moins de 48 heures (hyponatrémie aiguë), les signes d'une « intoxication par l'eau » peuvent être observés pour des valeurs aux environs de 125 mEq/L : nausées, vomissements. La survenue de céphalées, d'une agitation, de troubles de la vigilance doit faire suspecter un œdème cérébral à traiter d'urgence.

L'excès d'eau est le substratum commun à toutes les hyponatrémies qui reflètent toujours un surplus d'eau par rapport à la quantité de sodium présent dans le secteur extracellulaire. Aussi la survenue d'une hyponatrémie résulte-t-elle le plus souvent d'une surcharge hydrique relative (apports hypotoniques) associée à une atteinte transitoire des capacités rénales de dilution (sécrétion d'hormone antidiurétique persistante).

En pratique clinique, une hyponatrémie nécessite l'appréciation de la tonicité plasmatique réelle, l'évaluation clinique de la volémie et éventuellement la mesure de la natriurèse.

Hyponatrémies hypervolémiques

Dans cette situation d'importante inflation hydrosodée avec un excès d'eau supérieur à l'excès de sel, la volémie est perçue comme diminuée par les barorécepteurs artériels. Cette « hypovolémie efficace » ou « relative » stimule la sécrétion d'hormone antidiurétique (ADH).

Le diagnostic est facile : l'hyponatrémie est notée au cours d'une insuffisance cardiaque, d'une cirrhose avec ascite, d'un syndrome néphrotique, d'une hypoalbuminémie. L'hyponatrémie est aggravée par les diurétiques thiazidiques qui altèrent les mécanismes de dilution de l'urine, souvent prescits dans ces cas.

Hyponatrémies hypovolémiques

Ces hyponatrémies sont parfois qualifiées « de déplétion ». Le point de départ est une déshydratation extracellulaire avec une perte sodée proportionnellement plus importante que la perte hydrique. L'hypovolémie stimule la sécrétion d'ADH. L'hyponatrémie n'est pas directement en rapport avec les pertes sodées qui sont iso ou hypotoniques ; elle est due au fait que les patients continuent de boire (ou sont perfusés par des solutions pauvres en sel) alors que leurs capacités de dilution de l'urine sont altérées.

La déshydratation extracellulaire se manifeste par une tachycardie, une hypotension orthostatique, un pli cutané, des veines plates, un hématocrite élevé, une insuffisance rénale fonctionnelle. L'uricémie est souvent élevée. L'hyponatrémie s'associe volontiers à d'autres anomalies électrolytiques : acidose (diarrhée), alcalose (vomissements), hyperkaliémie (insuffisance surrénale).

Les pertes peuvent être urinaires ou digestives :

- en cas de pertes urinaires la natriurie est haute, supérieure à 30 mmol/L. Les pertes sodées urinaires peuvent être dues à des néphropathies principalement tubulo-interstitielles : reprise de diurèse après IRA ou levée d'obstacle urinaire, néphropathies interstitielles chroniques d'origine urologique (reflux vésico-urétéral, lithiase, etc.), métabolique (diabète sucré, syndrome de Burnett) ou toxique (abus d'analgésiques), exceptionnelles néphrites avec pertes de sel.
  La majorité de ces hyponatrémies s'observe au cours des traitements par thiazidiques qui diminuent les capacités d'excrétion rénale de l'eau. Il est important de limiter chez les patients ainsi traités les perfusions de solutés hypotoniques et de leur recommander de ne pas boire exagérément (contrairement à ce qui est souvent conseillé au sujet âgé) ;
- en cas de pertes digestives (vomissements, diarrhée, aspirations digestives, fistules digestives, ponctions d'ascite répétées), la natriurie est basse, inférieure à 20 mmol/L (en cas de vomissements, l'urine est riche en bicarbonates de sodium).

Hyponatrémies euvolémiques

Les causes de l'hyponatrémie avec secteur extracellulaire normal sont les grandes hypothyroïdies, les insuffisances antéhypophysaires et surtout le syndrome de sécrétion inappropriée de l'ADH ou SIADH.

Le SIADH est un syndrome d'hypotonie plasmatique provoqué par une sécrétion d'hormone antidiurétique, inappropriée dans la mesure où la sécrétion persiste en dépit de l'hypotonie plasmatique. La forme typique que constitue le syndrome de Schwartz et Bartter se reconnaît à l'association d'une hyponatrémie hypotonique à volume extracellulaire normal avec une natriurèse conservée (> 30 mmol/L) et des urines anormalement concentrées (osmolalité urinaire > 100 mOsm/kg H_2O). Une hypo-uricémie est fréquente.

Le syndrome de sécrétion inappropriée dADH est très fréquent. Il peut être dû à la libération d'hormone antidiurétique (ou d'une substance *ADH like*) par une tumeur maligne ou secondaire à une atteinte des centres hypothalamiques de sécrétion de l'ADH à l'occasion d'une lésion cérébrale, de facteurs psycho-émotionnels ou médicamenteux.

Il est d'observation courante dans les suites opératoires marquées par l'angoisse et la douleur ainsi que chez les sujets âges multimédicamentés ou hyperhydratés à l'occasion d'une canicule.

Principales causes du syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH

Cancers	Cancer bronchique à petites cellules Cancer du pancréas, de la vessie, de la prostate Lymphomes Mésothéliomes
Atteintes du système nerveux	Traumatismes crâniens, tumeurs cérébrales, AVC Meningites, méningo-encéphalites, hémorragies méningées
Pneumopathies	Pneumonies bactériennes et virales BPCO évoluées Ventilation artificielle
Médicaments	Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, opiacés, tégrétol carbamazépine Vincristine

Hypernatrémie (sodium sanguin > 145 mmol/L)

L'hypernatrémie est bien plus rare que l'hyponatrémie.

Elle peut résulter d'un apport excessif en sodium (perfusion excessive de sérum salé, alcalinisation trop brutale avec un sel de sodium), mais en pratique courante elle est due à une déshydratation, c'est-à-dire à des pertes d'eau. Ces pertes peuvent être :

- rénales (diabète insipide vrai par lésion diencéphalo-hypophysaire ou néphrogénique) ;
- respiratoires (intubés, trachéotomisés, voyageurs exposés à une atmosphère chaude et sèche) ;
- ou cutanées (coup de chaleur).

Toute hypernatrémie entraîne immédiatement une sensation de soif, sensation qui est un signe d'alerte extrêmement puissant et solide, disparaissant rarement. Si la soif est étanchée, la correction de la déshydratation fait disparaître l'hypernatrémie. Ce signe ne s'observe donc que chez des patients privés de la possibilité de boire : nourrissons, vieillards confus, patients comateux, grabataires abandonnés, opérés mal surveillés.

Sodium urinaire

La natriurèse est le *débit* urinaire du sodium.

Valeurs usuelles

La natriurèse varie avec les apports sodés. Il n'y a donc pas de natriurèse « normale » à proprement parler.
En l'absence de pertes sodées digestives, chez un sujet dont le poids est stable, la natriurèse correspond aux apports alimentaires en Na. Elle se situe entre 100 mEq (soit 6 g de sel) et 200 mEq (soit 12 g de sel) par 24 heures.
Le rapport Na/K urinaire est > 1.

Clinique

L'étude de la natriurèse est indispensable au diagnostic des déplétions sodées :

- en cas de pertes extrarénales (digestives), la natriurèse est faible, inférieure à 20 mEq/L/24 h et le rapport Na/K urinaire devient < 1 ;
- en cas de pertes rénales, la natriurèse est supérieure à 30 mEq/L/24 h malgré la déplétion sodée et le rapport Na/K urinaire reste > 1.

Dans l'insuffisance rénale aiguë, la natriurie (c'est-à-dire non plus le débit mais la concentration du sodium urinaire) peut être utilisée en urgence, pour affirmer le caractère fonctionnel de celle-ci. En effet, dans l'IRA des hypovolémies et des états de choc, la réabsorption proximale et distale du sodium par des tubules intacts est intense, la natriurie est donc basse : < 20 mmol/L.
Ceci n'est vrai qu'à la condition que l'IRA ne soit pas due à des pertes hydrosodées rénales.

Spermogramme

Le spermogramme est l'un des premiers examens à pratiquer chez un couple stérile.

Technique

Le sperme est recueilli après 3 à 4 jours d'abstinence. Une abstinence plus longue diminue la mobilité ; plus courte elle diminue le nombre des spermatozoïdes. Le recueil se fait par masturbation de préférence au laboratoire, ou en cas de réticence du patient au domicile, à condition d'apporter le sperme au laboratoire dans l'heure et de le transporter à la chaleur du corps entre 20 et 37 °C.
L'examen est pratiqué après avoir placé le sperme au bain-marie à 37 °C jusqu'à liquéfaction. Le volume de l'éjaculat est mesuré ainsi que le pH. On note l'aspect, la viscosité.
La mobilité des spermatozoïdes est appréciée au microscope à contraste de phase équipé d'une platine chauffante et notée selon les 4 classes de l'OMS.
Le nombre des spermatozoïdes est établi par numération après dilution adaptée. Leur morphologie est précisée, selon la classification de David, après étalement et coloration. Leur vitalité est jugée après coloration vitale.

Valeurs usuelles

Les valeurs de normalité permettant d'affirmer qu'un sperme est fécond ne sont pas définitivement établies.
D'après l'OMS, le sperme normal a un volume de 2 à 5 mL, un aspect opalescent. Il se liquéfie en moins de 30 minutes. Son pH est compris entre 7,2 et 7,8.
Il contient entre 40 à 200 millions de spermatozoïdes par µL, des leucocytes et quelques cellules épithéliales. Après l'émission, 80 % des spermatozoïdes sont mobiles. À 30 minutes, au moins 50 % se déplacent encore, à 3 heures, 30 %. Des formes anormales sont présentes mais il y a normalement moins de 35 % d'anomalies de la tête, moins de 20 % d'anomalies du flagelle.
Le taux du fructose est compris entre 1 et 5 g/L (soit 5,5 à 27,5 mmol/L).

Interprétation

L'interprétation d'un spermogramme est toujours délicate car nombreuses sont les fluctuations de la spermatogenèse qui est sensible à plusieurs facteurs (infections, baisse de l'état général, état dépressif, etc.). Il ne faut pas conclure à une baisse de la fertilité masculine sur un seul spermogramme, mais pratiquer deux à trois spermogrammes, à un mois d'intervalle.

Azoospermie

Elle se définit par l'absence de spermatozoïdes. Elle peut être sécrétoire (hypogonadisme hypothalamo-hypophysaire, syndrome de Klinefelter, séquelles d'orchite bilatérale ou de cryptorchidie) ou excrétoire (obstruction congénitale ou acquise des canaux).

Oligospermie

Elle se définit par un nombre de spermatozoïdes inférieur à 20 millions/mL. Elle est qualifiée de sévère au-dessous de 5 millions/mL. Pour certains, seules les oligospermies inférieures à 5 millions/L sont source d'infertilité.

Asthénospermie

Elle se définit par une mobilité inférieure à 50 % après 1 heure ou moins de 30 % après 3 heures. La mobilité semble être un facteur important du pouvoir fécondant.

Tératospermie

Elle peut consister en une absence d'acrosomes (ce qui interdit aux spermatozoïdes de pénétrer l'ovocyte) ou en un défaut de structure du flagelle (ce qui interdit aux spermatozoïdes toute motilité).

Remarque

En cas de pyospermie (présence de leucocytes altérés), faire une spermoculture.

Synacthène immédiat (test au)

Corticotrophine (ACTH) synthétique, le *Synacthène* (synACTHène) stimule la sécrétion du cortisol, des androgènes et à un moindre degré de l'aldostérone, de la même façon que lACTH naturelle. Il permet donc de juger de la sécrétion corticosurrénale. Il permet aussi de détecter un bloc de la stéroïdogenèse en mettant en évidence un excès de précurseurs en amont du bloc.

Protocole

Le test peut se faire en ambulatoire. On dose à 8 h le matin (au moment où la sécrétion de cortisol est la plus basse) le cortisol plasmatique de base (ou éventuellement la 17-OHP ou l'aldostérone) et on injecte une ampoule de *Synacthène immédiat* à 0,25 mg en IM. La cortisolémie est dosée à nouveau 60 minutes plus tard.

Valeurs usuelles

Le cortisol est normalement multiplié par 2 et doit atteindre au moins 200 ng/mL (550 nmol/L).
L'aldostérone doit s'élever de plus de 50 pg/mL.
La 17-OHP doit rester inférieure à 10 ng/mL (30 nmol/L).

Interprétation

Un cortisol restant bas < 210 ng/mL écarte le diagnostic d'insuffisance surrénale primaire. Une réponse normale pour l'aldostérone et insuffisante pour le cortisol est évocatrice d'une insuffisance surrénale d'origine haute.
Une réponse insuffisante s'observe au cours des insuffisances surrénales primaires, mais également en cas d'insuffisance corticotrope prolongée qui atrophie les zones fasciculées et glomérulées. Le test dépiste bien l'insuffisance surrénale mais ne permet pas toujours d'en préciser le niveau.
Une réponse exagérée de la 17-alpha-hydroxyprogestérone supérieure à 20 ng/mL (60 nmol/L) suggère un déficit en 21-hydroxylase (voir p. 259 17-OHP).



Synovial (Étude du liquide)
voir Liquide synovial

Syphilis (sérodiagnostic)

Le diagnostic de la syphilis, cette « grande simulatrice », repose sur la sérologie (sauf dans les tout premiers jours du chancre), le tréponème n'étant pas cultivable.
Le diagnostic sérologique fait appel à deux sortes de méthodes, les unes utilisant des antigènes lipidiques non spécifiques, les autres des extraits de tréponème, spécifiques. En France, la réglementation préconise l'association d'une réaction à base d'antigènes non tréponémiques (VDRL en général) et d'une réaction spécifique (TPHA en général).

Tests

Réactions utilisant des antigènes non tréponémiques

Elles détectent des anticorps antiphospholipides (ou réagines) réagissant contre un antigène lipidique présent dans le tréponème pâle mais aussi dans le cœur de bœuf d'où il est extrait (« cardiolipine »).
Le VDRL est le plus utilisé. C'est un test simple et fiable, mais n'étant pas spécifique, il peut être positif dans des affections libérant des antigènes lipidiques comme le lupus, les hépatites chroniques, le syndrome des antiphospholipides, etc.
Le VDRL se positive vers le 15e jour du chancre. Son titre augmente progressivement pour atteindre son maximum au 3e mois de la syphilis secondaire.

Réactions utilisant des antigènes tréponémiques

Réaction d'hémagglutination ou TPHA (Treponema Pallidum Hemagglutination Assay)

Ce test recherche l'hémagglutination par le sérum du malade de globules rouges de mouton ayant adsorbé un extrait tréponémique. Spécifique, automatisable, il est très utilisé.
Le TPHA se positive vers le 10e jour du chancre. Il reste positif pendant plusieurs années, même chez un malade correctement traité.

Réaction d'immunofluorescence ou FTA (Fluorescent Treponema Antibody)

Le FTA utilise comme antigène des tréponèmes entiers, fixés sur lame. Dans un premier temps, on fait agir le sérum du malade dilué au 1/200 (d'où la dénomination de FTA 200) sur cet antigène. Les anticorps fixés sur les tréponèmes sont ensuite détectés par des antiglobulines marquées avec un fluorochrome. La spécificité du test FTA peut être accrue en absorbant au préalable le sérum du patient sur un extrait de tréponème de Reiter de façon à neutraliser les anticorps de groupe : FTA absorbé ou FTAabs. Le FTAabs-IgM détecte les anticorps de type IgM.
Le FTA est très sensible et très spécifique. Il est le premier à se positiver (7e jour du chancre), mais il est coûteux et en raison de la lourdeur de sa technique (nécessité

d'avoir un microscope à fluorescence), il n'est réalisé que dans des laboratoires spécialisés. Il est le seul indiqué pour le dépistage de la syphilis du nouveau-né.

Elisa

Des tests Elisa, faciles à réaliser, automatisables, utilisant des antigènes tréponémiques, donc très spécifiques, sont maintenant disponibles mais encore peu utilisés en France. Ils présentent pourtant de nombreux avantages : ils sont simples et rapides, se positivent très précocement (en même temps que le FTA), ils reconnaissent les anticorps IgM (Elisa/IgM) qui ne passent ni la barrière placentaire, ni la barrière hématoméningée.

Résultats

Les résultats sont rendus de façon qualitative (0 à +++). Lorsqu'une réaction est positive, le titre des anticorps est déterminé par dilutions successives du sérum de raison 2 (1/80, 1/160, 1/320, etc.).

Syphilis primaire

Les premiers anticorps à apparaître sont des IgM. Les techniques les plus sensibles à ce stade sont celles qui les dépistent (FTA-IgM, ELISA/IgM) vers le 7e jour. Le VDRL et le TPHA se positivent vers le 10e jour, le VDRL vers le 15e jour.
Avant le 7e jour, l'utilisation d'un microscope à fond noir, lorsqu'elle est possible, permet de mettre en évidence des tréponèmes dans le chancre et de faire le diagnostic de syphilis, à un stade présérologique.

Syphilis secondaire

Durant la syphilis secondaire, tous les tests sérologiques, tréponémiques et non tréponémiques sont positifs avec des titres d'anticorps élevés.

Syphilis latente

Au stade de syphilis latente, la positivité du VDRL et du TPHA rend le diagnostic aisé mais avec le temps les titres diminuent et l'interprétation des sérologies devient parfois difficile.

Syphilis tertiaire

En cas de neurosyphilis, les anticorps sont recherchés dans le LCR. Mais comme les anticorps TPHA diffusent du sang vers le LCR, ce test est ininterprétable. Mieux vaudrait utiliser le FTAabs. En pratique, c'est le VDRL qui est utilisé.

Syphilis néonatale

Pour reconnaître une syphilis néonatale, il est indispensable de rechercher les anticorps de type IgM (FTAabs-IgM ou Elisa IgM) pour différencier les anticorps antitréponémiques du nouveau-né de ceux reçus passivement de la mère. La présence d'IgM antitréponémiques dans le sang du nouveau-né traduit sa propre production d'anticorps et fait le diagnostic.

Suivi du traitement

L'efficacité du traitement est jugée à l'aide de réactions quantitatives (VDRL + TPHA mais pas de FTA en routine), aux 3e, 6e et 12e mois. Le VRDL est le premier à se négativer après traitement ; c'est un bon marqueur de l'efficacité de celui-ci. Le titre du VDRL doit être divisé par 4 à 3 mois, par 16 à 6 mois. La négativation du VDRL

se produit habituellement dans les 2 ans pour une syphilis primosecondaire, dans les 5 ans pour une syphilis latente (90 % des cas).
La persistance du TPHA à un taux faible est très fréquente, et peut être interprétée comme une « cicatrice sérologique ». Il y a donc peu d'intérêt à surveiller le TPHA comme le veut la coutume.
Chez les personnes exposées ayant une lésion cutanéomuqueuse suspecte, toute nouvelle remontée des anticorps traduit une réinfection. Toute réinfection même purement sérologique doit être traitée.

Réglementation

En France, le dépistage de la syphilis est réglementaire dès le diagnostic de grossesse.
Se souvenir que le risque de syphilis congénitale est plus grand après 16 SA.
Le dépistage de la syphilis est obligatoire sur les dons de sang. Il repose sur le TPHA.

Remarque

TPHA et FTA sont spécifiques du genre *Treponema* mais pas de l'espèce *pallidum*. À l'heure actuelle, il n'existe pas de technique sérologique permettant de distinguer une syphilis d'une tréponématose endémique (pian, béjel, pinta).

T3 ou tri-iodothyronine

Deuxième hormone thyroïdienne, la tri-iodothyronine résulte pour l'essentiel (80 %) de la monodésiodation de la T4 par les tissus périphériques (foie, rein, muscles, cerveau). Seule une petite partie de la T3 (à peine 20 %) est sécrétée directement par le corps thyroïde.

La T3 inverse ou *reverse* (rT3), isomère inactif de la T3, est issue également de la conversion extrathyroïdienne de la T4 mais sous l'action d'une autre monodéiodase.

Comme la T4, la T3 est liée à des protéines porteuses, essentiellement la *Thyroxin Binding Globulin* ou TBG dont la concentration varie en fonction de multiples facteurs. La T3 libre peut être dosée.

Valeurs usuelles

En moyenne, chez l'adulte :

- T3 totale : 0,6 à 2,2 μg/L (1 à 3,5 nmol/L) ;
- T3 libre : 2,3 à 4,5 ng/L (3,5 à 7 pmol/L).

Clinique

Le dosage de la T3 est rarement indiqué. Il n'est utile que si l'on soupçonne, dans une zone de carence iodée ou devant un adénome, une hyperthyroïdie à T3 pure, situations peu fréquentes. Dans ce cas, la T4 libre est normale alors que la TSH est abaissée.

Le dosage de la T3 n'est pas suffisamment sensible pour diagnostiquer l'hypothyroïdie car la conversion de T3 en T4 maintient longtemps des concentrations normales de T3 alors que l'hypothyroïdie est déjà profonde. Il n'y a pas lieu de doser la T3 plutôt que la T4 libre pour adapter les doses de thyroxine chez un patient traité pour hypothyroïdie.

Remarque

Chez les patients en proie à une maladie sévère et/ou hospitalisés depuis longtemps, la T3 est souvent basse. Ce syndrome de « basse T3 » est caractérisé par une baisse de la concentration plasmatique de FT3 due à une accentuation de la conversion périphérique de T4 en rT3 dépourvue d'activité hormonale. La T3 est diminuée au profit de la rT3 qui peut être dosée (normale entre 0,08 et 0,40 ng/mL). La TSH est normale. Ce syndrome ne doit pas être pris pour une hypothyroïdie.

T4 libre thyroxine libre (FT4-T4L)

La thyroxine ou T4, qui représente 80 % de la production hormonale de la thyroïde, circule dans le plasma liée à des protéines vectrices (TBG, TBA) dont la concentration varie en fonction de multiples facteurs. La fraction libre (*free T4* ou FT4), bien que quantitativement très faible (0,05 % de la T4), est la seule active.
C'est la T4 libre qui est mesurée pour évaluer la fonction thyroïdienne.

Valeurs usuelles

En moyenne, chez l'adulte (varie selon les techniques de dosage) : 12 à 22 pmol/L (9 à 17 ng/L).

Facteur de conversion :

- pmol/L × 0,8 = ng/L.

Clinique

Hyperthyroïdies

Le diagnostic d'hyperthyroïdie est affirmé par le dosage de la TSH, toujours diminuée, en dessous de 0,1 mUI/L ou indétectable, dans les thyrotoxicoses d'origine primitivement thyroïdienne, c'est-à-dire dans l'immense majorité des hyperthyroïdies. Le dosage de la T4 libre apprécie l'importance de l'hyperthyroïdie. La FT4 est augmentée > 30 ng/L dans l'hyperthyroïdie franche, quelle qu'en soit la cause (maladie de Basedow, adénome solitaire toxique, goitre multinodulaire toxique, thyroïdite de de Quervain, thyroïdite auto-immune, thyrotoxicose factice, etc.). Lorsque la T4 libre est normale, l'hyperthyroïdie est dite « infraclinique » ou « fruste ».

Lorsque, de façon très exceptionnelle, T4 libre et TSH sont toutes deux élevées, une hyperthyroïdie dépendante de la TSH est suspectée :

- adénome hypophysaire à TSH ;
- syndrome de résistance hypophysaire aux hormones thyroïdiennes.

Hypothyroïdies

Le diagnostic d'hypothyroïdie est assuré par le dosage de la TSH, toujours élevée dans les hypothyroïdies primaires, de loin les plus fréquentes. Le dosage de la T4 libre permet de juger de la profondeur de l'hypothyroïdie. Elle est abaissée < 8 ng/L dans l'hypothyroïdie franche, normale dans l'hypothyroïdie fruste (ou infraclinique).

Chez l'adulte, l'hypothyroïdie primaire ou basse peut résulter d'une involution spontanée du corps thyroïde (atrophie thyroïdienne idiopathique, cause habituelle chez la femme), d'une thyroïdite chronique auto-immune (Hashimoto), d'un traitement par les ATS à fortes doses sur une longue période, d'un traitement par le lithium ou la cordarone (2 % des traitements par la cordarone).

Chez l'enfant, l'hypothyroïdie primaire est due le plus souvent à une dysgénésie ou une agénésie thyroïdienne et, dans 20 % des cas, à des troubles congénitaux de l'hormonogenèse à transmission autosomique récessive.

De rares hypothyroïdies sont d'origine centrale hypothalamo-hypophysaire. Elles ne peuvent être reconnues sur le seul dosage de la TSH qui peut être basse, normale

ou même modérément élevée (entre 4 et 10 UI) lorsque la TSH synthétisée par l'hypophyse est de mauvaise qualité. La T4 libre est abaissée, la réponse à la TRH insuffisante.

Remarque

L'amiodarone (*Cordarone*) entraîne, en dehors de toute thyréotoxicose, une augmentation de la T4 totale et libre, de la rT3, et une diminution de la T3. Ces modifications sont dues à une inhibition par la *Cordarone* de la désiodation périphérique de la T4 vers la T3 au profit de la rT3.Elles doivent être distinguées des hypothyroïdies et hyperthyroïdies vraies induites par l'amiodarone. S'aider du dosage de la TSH ultrasensible.

Taux de prothrombine ou temps de Quick – Temps de prothrombine

Le temps de Quick explore la voie dite « extrinsèque » (exogène) de la coagulation : c'est le seul test à explorer cette voie. Il est allongé en cas de déficit constitutionnel ou acquis en facteurs II, V, VII, X et/ou en fibrinogène.

Méthode

Le temps de Quick est le temps de coagulation d'un plasma citraté, recalcifié en présence d'un réactif, la thromboplastine, qui active le X et, jouant le rôle d'activateur tissulaire de la coagulation, court-circuite l'intervention des facteurs XII, XI et IX. La mesure s'effectue à l'aide d'appareils automatiques.

Précautions de prélèvement

Comme pour tout test de l'hémostase, il est indispensable de respecter les précautions suivantes.

Le patient doit être de préférence à jeun : café, tabac et alcool doivent être évités dans l'heure qui précède le prélèvement. Un petit-déjeuner sans matières grasses peut être autorisé. En dehors d'un contexte d'urgence, le prélèvement est effectué le matin.

Le sang est recueilli par ponction veineuse, non sur cathéter (risque d'activation de la coagulation). En cas de nécessité absolue, le sang peut être prélevé sur cathéter après rejet des 5 à 10 premiers millilitres de sang.

Si d'autres prélèvements sont demandés, le tube destiné à l'étude de l'hémostase est prélevé en dernier en utilisant l'écoulement des premiers millilitres de sang pour d'autres analyses.

Le sang est prélevé sur citrate à la concentration de 3,2 %, soit 1 volume de citrate pour 9 volumes de sang. Le citrate doit être tamponné à pH 5,1 à 5,3 de façon à assurer un pH entre 7,3 et 7,45 dans l'échantillon plasmatique. Un recueil sur tube CTAD (citrate, théophylline, adénine, dipyridamole) est possible. Tout autre anticoagulant est proscrit.

L'utilisation de tubes en verre siliconé est recommandée. Il est important de respecter le volume de sang à prélever tel qu'il est indiqué sur le tube fourni par le laboratoire.

L'utilisation du garrot doit être limitée à moins d'une minute (recommandation du Groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose, GEHT).

Le sang doit être homogénéisé par 8 à 10 retournements successifs.

Avant d'interpréter un temps de Quick, il convient de s'assurer que le malade n'est pas sous héparine ou que les réactifs utilisés contiennent un inhibiteur de l'héparine capable de rendre le temps de Quick insensible aux concentrations d'héparine obtenues par les traitements hépariniques (standard ou HBPM). Le fibrinogène doit être

> 1 g/L (car les plasmas qui contiennent trop peu de fibrinogène ne coagulent pas bien). Mesurer si besoin le temps de thrombine (voir page 348).

Valeurs usuelles

Le temps de Quick (TQ) normal est compris entre 12 et 14 s selon les réactifs utilisés. En France, les résultats sont plus souvent exprimés en pourcentage par rapport à un témoin. Il est permis de le regretter car cette présentation n'est pas sans inconvénient. Le taux de prothrombine (TP) est normalement supérieur à 70 %.

Pour palier les inconvénients de l'absence de standardisation des réactifs, il a été mis au point une expression des résultats qui tient compte de la sensibilité de la thromboplastine utilisée : l'INR (*International Normalized Ratio).* L'expression en INR permet de limiter les différences observées entre deux laboratoires. L'INR est un rapport entre deux temps de coagulation (celui du plasma à tester et celui du plasma témoin) élevé à la puissance ISI (indice de sensibilité international spécifique de la thromboplastine utilisée). L'INR normal est compris entre 1 et 1,30. Voir page 208.

Traitements par les antivitamines K

La mesure du TQ ou TP est utilisée pour adapter les traitements par les antivitamines K (AVK) puisque trois des quatre facteurs déprimés par les anticoagulants oraux, les facteurs II, VII et X, sont mesurés par le TP.

La zone thérapeutique se situe entre 25 et 35 % pour le TP, entre 2 et 4 pour l'INR (entre 2 et 3 pour la pathologie veineuse, entre 3 et 4,5 chez les porteurs de valves). (voir p. 208 INR).

Il est souhaitable d'associer à la mesure du TP un autre test de la coagulation, comme le temps de céphaline activée (TCA), car la dépression des seuls facteurs vitamine K-dépendants ne garantit pas que l'hypocoagulabilité est efficace et sans danger. On recherche un TCA entre une fois et demie et deux fois celui du sujet normal. Si le TCA reste peu allongé, malgré une baisse satisfaisante du TP, on peut augmenter la posologie sans toutefois laisser le TP descendre au-dessous de 20 %. Si le TCA est augmenté, malgré un TP élevé, supérieur à 45 %, il est inutile (et dangereux) d'augmenter la dose d'AVK.

Les contrôles doivent être répétés fréquemment au début du traitement ; ensuite ils peuvent être espacés. On demandera, par exemple, un contrôle tous les 2 jours jusqu'à l'obtention d'un équilibre thérapeutique confirmé par deux examens successifs, puis tous les 4 jours les 2 semaines suivantes, puis toutes les semaines et enfin tous les mois.

Lorsque les AVK sont prescrites en relais d'une héparinothérapie initiale, ils sont introduits 1 à 3 jours après le début de l'héparinothérapie en commençant le traitement par 1 cp par jour sans modifier la dose d'héparine administrée. Le premier contrôle de l'INR a lieu 48 à 72 heures après l'introduction de l'AVK. L'INR doit être dans la fourchette désirée sur deux contrôles consécutifs à 24 heures d'intervalle avant d'arrêter le traitement héparinique.

Le taux de prothrombine est abaissé au cours des traitements par les hirudines recombinantes. Le fondaparinux (*Arixtra*) ne modifie pas le taux de prothrombine aux concentrations utilisées en thérapeutique.

Objectifs des traitements anticoagulants par AVK

Indications	INR
Traitement d'une thrombose veineuse ou d'une embolie pulmonaire Prévention des embolies systémiques en cas d'infarctus du myocarde, de cardiopathie valvulaire, de fibrillation auriculaire Prévention des thromboses veineuses	2 à 3
Prothèses valvulaires Thrombose associée à des Ac antiphospholipides	3 à 4
Risque hémorragique lorsque l'INR est > 5	

Allongements du temps de Quick

L'interprétation d'un allongement spontané du temps de Quick (abaissement du TP) en l'absence de traitement par les AVK, nécessite le dosage de chacun des éléments du complexe prothrombique : proconvertine (VII), prothrombine (II), proaccélérine (V), facteur Stuart (X). Leur dosage s'effectue au moyen de plasmas déficitaires en ces facteurs. Ils sont faits par le laboratoire dès lors que le TQ n'est pas demandé dans le cadre de la surveillance d'un traitement anticoagulant.
Les résultats sont exprimés en pourcentage par rapport à un plasma témoin auquel est attribué par construction un taux de 100 %. Chez le sujet normal, le taux des différents composants du complexe prothrombique varie entre 70 et 100 %.

Hypovitaminoses K, cholestase

Toute rétention biliaire provoque une carence en vitamine K car les sels biliaires sont nécessaires à l'absorption des graisses et la vitamine K est liposoluble. Aussi y a-t-il, en cas de cholestase, une diminution des facteurs vitamine K-dépendants II, VII et X, ce qui abaisse le TP. Ordinairement, c'est le facteur VII qui baisse le premier. Le facteur V qui n'est pas vitamine K-dépendant est épargné. L'injection de 10 mg de vitamine K normalise le TP en 48 heures (test de Koller).
L'hypovitaminose K physiologique du nouveau-né peut être accentuée et prolongée par une anomalie de la flore intestinale ou une immaturité hépatique. Ces phénomènes sont reconnus sur l'abaissement du TP au-delà du délai physiologique : 8 jours après la naissance.

Insuffisance hépatocellulaire

Le TP mesure tous les facteurs de la coagulation synthétisés par le foie : facteurs I, II, V, VII et X. Seul le facteur VIII provient d'une synthèse extra-hépatique. C'est pourquoi une baisse du TP au-dessous de 50 % est (avec l'hypoalbubinémie) le meilleur signe d'une insuffisance hépatocellulaire.
Le dosage du facteur V contribue au pronostic. La persistance d'un taux élevé de facteur V est un élément de pronostic favorable, sa baisse au-dessous de 30 % un élément défavorable.
En cas de cirrhose, il y a souvent dysfibrinogénémie. Cette dernière contribue à l'allongement du temps de Quick.

Coagulopathie de consommation (CIVD)

Le syndrome de coagulation intravasculaire disséminée est dû à une activation subite et disséminée de la coagulation qui provoque la formation de microthrombi dans les organes, en particulier le foie et le rein. Il se traduit par des hémorragies et des nécroses tissulaires.

Au cours des CIVD sont consommées des plaquettes et quatre facteurs de coagulation (I, II, V et VIII), ce qui entraîne leur abaissement. Il existe donc une thrombopénie et un abaissement du TP. La baisse des facteurs V (toujours consommé) et VIII est plus importante que celle du facteur II. Le facteur VII + X est conservé.

L'allongement du temps de thrombine témoigne de l'hypofibrinogénémie.

L'activité fibrinolytique réactionnelle provoque une élévation des produits de dégradation de la fibrine (PDF > 10 µg/mL). Les D-dimères sont très élevés. Le temps de lyse des euglobulines est peu diminué, à peine < 3 heures.

Temps de céphaline avec activateur – temps de céphaline kaolin

Ce test explore les facteurs plasmatiques de la voie intrinsèque (endogène) de la coagulation.

Méthode

Le TCA est le temps de coagulation d'un plasma déplaquetté par centrifugation auquel sont ajoutés de la céphaline (substitut de l'apport plaquettaire), et un activateur des facteurs de la phase contact de la coagulation. Cet activateur a été longtemps du kaolin (temps de céphaline kaolin ou TCK) ; on a recours plus souvent à de la silice micronisée (temps de céphaline avec activateur ou TCA).
La mesure est effectuée par des appareils automatiques.

Précautions de prélèvement

Voir temps de prothrombine page 339.
Le test doit être réalisé dans les 4 heures qui suivent le prélèvement.

Valeurs usuelles

L'activateur raccourcit le temps de coagulation de sorte que le TCA est habituellement compris entre 30 et 40 s.
Le temps du malade est comparé à celui d'un plasma témoin. Le rapport temps du malade sur temps du témoin doit être compris entre 0,8 et 1,2.

Traitements anticoagulants

La mesure du temps de céphaline activée est utilisée pour régler les traitements anticoagulants par l'héparine standard (car le TCA est grossièrement corrélé à l'héparinémie).
La dose initiale est ajustée selon les résultats du TCA pratiqué 4 à 6 heures après le début de la perfusion ou à mi-temps entre deux injections sous-cutanées. Sont recherchés un temps du malade égal à 1,5 à 2 fois celui du témoin (consensus américain), à 2 à 3 fois celui du témoin soit une héparinémie de 0,3 à 0,6 UI/mL (consensus français).
Le TCA est ensuite mesuré tous les jours.
Pour régler les traitements anticoagulants par les antivitamines K, la mesure du TCA est associée à celle du temps de Quick (voir p. 339 Temps de prothrombine).

Allongements du TCA

Un allongement spontané du TCA de plus de 10 s par rapport au témoin, *avec temps de Quick normal*, autrement dit un allongement isolé du TCA traduit soit un déficit en l'un des facteurs de la voie intrinsèque (endogène) de la coagulation, soit l'existence d'un anticoagulant circulant.

Déficits de la voie intrinsèque

Hémophilies

Les déficits de la voie intrinsèque les plus fréquents sont l'hémophilie A (déficit en VIII) et B (déficit en IX). Maladie héréditaire dont la transmission est récessive liée au sexe (elle est transmise par les femmes qui sont conductrices mais non atteintes), l'hémophilie se traduit par des hématomes parfois graves, des hémarthroses douloureuses, déformant les articulations.

Le temps de saignement, le temps de Quick sont normaux. L'allongement du TCA est corrigé par un plasma normal, ce qui montre qu'il n'y a pas d'anticoagulant circulant. Le facteur VIII (hémophilie A) ou IX (hémophilie B) est effondré.

Selon la concentration de ce facteur, on distingue des hémophilies majeures (moins de 1 % de facteur hémophilique), modérées (entre 1 et 5 %) et mineures (5 à 25 %).

Le temps de céphaline avec activateur permet de détecter une hémophilie même atténuée (alors que dans ce cas, temps de coagulation et consommation de prothrombine sont souvent normaux).

Maladie de Willebrand

La maladie de Willebrand est due à un défaut génétique de la concentration, la structure ou la fonction du facteur Willebrand (VWF) qui est la protéine de transport du facteur anti-hémophilique A (facteur VIII). Elle se traduit par des hémorragies de gravité variable, apparaissant d'autant plus tôt dans la vie que le déficit est profond. Le mode de transmission est autosomique, le plus souvent dominant.

Dans cette affection, le TCA est allongé proportionnellement au déficit fonctionnel en facteur VIII mais, à la différence de l'hémophilie, le temps de saignement est également augmenté. Le diagnostic repose sur une diminution de l'agrégation plaquettaire en présence de ristocétine, le dosage (immunologique ou fonctionnel) du VWF et du FVIII.

Autres déficits

Beaucoup plus rarement, l'allongement du TCA traduit un déficit en facteurs du système contact : facteur XI (PTA) ou XII congénital ou acquis (syndrome néphrotique) exceptionnellement en prékallikréine (PK) ou kininogène de haut poids moléculaire (KHPM). seul le déficit en facteur XI (maladie de Rosenthal) est symptomatique.

Présence d'un anticoagulant circulant

En l'absence de traitement par l'héparine ou de déficit congénital de la voie intrinsèque, un allongement du TCA évoque la présence d'un anticoagulant circulant (ACC). Un nouveau TCA est alors réalisé après addition d'un plasma normal à celui du malade. En cas de correction du TCA, il s'agit d'un déficit en l'un des facteurs de la coagulation ; en cas de persistance de l'allongement, il s'agit d'un anticoagulant circulant.

Les ACC sont le plus souvent des anticorps antiphospholipides. ils sont observés au cours de maladies dans lesquelles sont libérés des antigènes lipidiques provoquant la formation d'anticorps, comme le lupus, les hépatites chroniques, le syndrome des antiphospholipides. Ils n'entraînent pas d'hémorragies, mais constituent un risque accru de thromboses (voir page 46 Anticorps antiphospholipides).

Exceptionnel est l'ACC antifacteur VIII (sauf chez les hémophiles traités). Il provoque des hémorragies graves.

Temps de lyse des euglobulines – Test de von kaulla

Le temps de lyse d'un caillot de sang total est très long (environ 72 heures). Il est possible de détecter une activité fibrinolytique plus rapidement en mesurant le temps de lyse des euglobulines précipitées à pH 5,9. Cette acidification entraîne en effet l'élimination (incomplète) des inhibiteurs de la lyse.

Méthode

Les euglobulines sont précipitées par acidification. Le précipité d'euglobulines (facteurs de coagulation, plasminogène, t-PA…) est recalcifié, et le temps de lyse du caillot formé est ensuite mesuré.

Précautions de prélèvement

Voir Taux de prothrombine page 339.

Valeurs usuelles

Le temps de lyse des euglobulines est normalement supérieur à 3 heures.

Clinique

Le temps de lyse des euglobulines est raccourci (< 1 heure) dans les fibrinolyses primitives rencontrées en chirurgie hépatique, obstétricale et pulmonaire et certains cancers (prostate). Le raccourcissement du temps de lyse est grossièrement proportionnel à l'intensité du syndrome fibrinolytique (donc du syndrome hémorragique).

Remarque

L'Intérêt de ce test a beaucoup diminué depuis que peuvent être dosés spécifiquement (au moyen de techniques biologiques ou immunologiques) le plasminogène, le t-PA (qui transforme le plasminogène en plasmine), l'α2-antiplasmine, et le PAI-1 (inhibiteur du t-PA), Voir aussi p. 143 Fibrinogène.

Temps de saignement

Le temps de saignement explore l'hémostase primaire (adhésion, agrégation et relargage plaquettaire… à condition d'être bien réalisé.
C'est le temps nécessaire à l'arrêt du saignement provoqué par une *petite* coupure, n'intéressant que des vaisseaux superficiels. (On sait que lhémostase primaire est suffisante pour arrêter le saignement des vaisseaux de petit diamètre.)

Méthodes

Méthode de Duke

Elle consiste à faire, avec un vaccinostyle, une incision horizontale de 5 mm de long, de 1 mm de profondeur, au milieu du lobule de l'oreille. La goutte de sang qui sourd de l'incision est recueillie toutes les 30 s sur un papier buvard sans appuyer.
Cette méthode est peu fiable car la circulation sanguine dans le lobe de l'oreille diffère de celle du reste du corps. Préférer la méthode d'Ivy.

Méthode d'Ivy

Elle consiste à pratiquer, à la face antérieure de l'avant-bras, soit trois piqûres avec la pointe du vaccinostyle (Ivy « 3 points »), soit une incision profonde de 1 mm avec une lame de bistouri (Ivy « incision »), après mise en place d'un brassard de mesure de la PA gonflé à 40 mmHg.
Il existe dans le commerce des dispositifs à usage unique qui permettent de mieux standardiser ce test.

Valeurs usuelles

- Duke : 2 à 4 min, en tout cas inférieur à 5 min.
- Ivy « trois points » : 3 à 5 min.
- Ivy « incision » : 4 à 8 min, en tout cas inférieur à 10 min.

(Le temps d'Ivy « incision » est plus long car le saignement ne s'arrête que lorsque le clou hémostatique est capable de résister à la pression.)

Clinique

Un allongement du TS ne peut être interprété sans une numération des plaquettes. En effet, la première cause d'allongement du TS est la thrombocytopénie. Il faut une thrombopénie importante < 100 G/L voire < 20 G/L.
En l'absence de thrombopénie franche, un allongement du TS met en évidence soit la prise de médicaments antiagrégants plaquettaires, soit une maladie de Willebrand, exceptionnellement une thrombopathie congénitale.

Médicaments

Les thrombopathies médicamenteuses, de loin les plus fréquentes, sont dues à l'aspirine, à la ticlopidine, au clopidogrel, aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, à certains inhibiteurs calciques (nifédipine, vérapamil), certains antidépresseurs (imipramine, paroxétine). L'anomalie peut persister une semaine après l'arrêt des médicaments. Elle doit être recherchée avant de discuter les autres causes.

Maladie de Willebrand

La maladie de Willebrand est due à un défaut génétique de la concentration, la structure ou la fonction du facteur Willebrand (VWF) qui joue un rôle dans l'hémostase primaire (adhésion plaquettaire au sous-endothélium) et se lie dans le plasma au facteur VIII qu'il protège de la protéolyse.
Elle se traduit par des hémorragies de gravité variable, apparaissant d'autant plus tôt dans la vie que le déficit est profond. Le mode de transmission est autosomique, le plus souvent dominant.
Son diagnostic repose sur l'allongement du TS associé à un allongement du TCA, une diminution de l'agrégation plaquettaire en présence de ristocétine (abaissement de l'activité du cofacteur de la ristocétine), le dosage (immunologique ou fonctionnel) du VWF et du FVIII.
Il existe trois types de déficit en VWF : quantitatif partiel (type 1), quantitatif total (type 3), et qualitatif (type 2) reconnus par des tests spécifiques pratiqués dans des laboratoires spécialisés.
Noter que le facteur Willebrand augmente au cours de la grossesse, des syndromes inflammatoires et des traitements œstroprogestatifs.

Thrombopathies constitutionnelles

En l'absence de thrombopénie, de prise d'aspirine ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, de ticlopidine, et s'il existe des antécédents familiaux d'hémorragies, ou des hémorragies survenues tôt dans la vie, il convient d'évoquer une thrombopathie constitutionnelle.
Les thrombopathies constitutionnelles sont exceptionnelles. Elles sont dues à des anomalies structurelles des mégacaryocytes ou des plaquettes, généralement transmises de façon récessive. Elles sont reconnues en cytométrie de flux et sur des tests d'agrégation plaquettaire dans des laboratoires spécialisés.

Remarque

Le temps de saignement qui explore l'hémostase primaire (et non la coagulation) est normal dans les maladies de la coagulation proprement dite (l'hémophilie par exemple).
Peu reproductible, le TS tend à être abandonné au profit de techniques automatisées comme le temps d'occlusion.

Temps de thrombine – Temps de reptilase

Test explorant la fibrinoformation, le temps de thrombine est le temps de coagulation d'un plasma citraté en présence d'une quantité définie de thrombine calcique qui active la transformation du fibrinogène en fibrine et court-circuite les phases ayant précédé cette transformation.

Précautions de prélèvement

Voir Taux de prothrombine page 339.

Valeurs usuelles

Le temps de thrombine s'exprime en secondes, par rapport au temps de coagulation d'un plasma témoin normal. Il est normalement compris entre 15 et 20 secondes.

Clinique

Le temps de thrombine est allongé, supérieur à 1 minute, lorsque se produit une hypofibrinogénémie ou lorsque se trouve dans le plasma une antithrombine.

Hypofibrinogénémies : dysfibrinogénémies

Les hypofibrinogénémies (dans lesquelles le fibrinogène fonctionnel et le fibrinogène antigène sont abaissés dans les mêmes proportions) au-dessous de 1 g augmentent le temps de thrombine et s'observent dans les insuffisances hépatocellulaires (cirrhoses, hépatites) ou les CIVD.

Il en est de même lorsque le fibrinogène est de mauvaise qualité : dysfibrinogénémies des cirrhoses ou des hépatocarcinomes (dans lesquelles le taux de fibrinogène fonctionnel est abaissé tandis que le taux de fibrinogène antigène est normal).

Présence d'une antithrombine

L'antithrombine la plus connue est l'héparine. Le temps de thrombine est très sensible à la présence d'héparine. Il est incoagulable (> 120 s) pour une héparinémie > 0,2 UI/mL. Si l'on soupçonne la présence d'héparine (chez le malade ou dans le tube), il faut refaire l'examen avec de la reptilase (enzyme préparée à partir de venin de serpent). Le temps de reptilase explore la transformation de fibrinogène en fibrine et dépend, comme le temps de thrombine, d'éventuels inhibiteurs. Mais il est insensible à l'action de l'héparine. La comparaison du temps de thrombine et du temps de reptilase permet de faire la part de l'héparine dans l'allongement du temps de thrombine.

Le temps de thrombine est peu modifié en présence d'héparine de bas poids moléculaire. Il est allongé en présence d'inhibiteurs spécifiques de la thrombine comme les hirudines recombinantes ou certains nouveaux antithrombotiques (mélagatran/ximélagatran).

Test de Coombs

voir Coombs (test de)

Test au Synacthène

voir Synacthène (test au)

Testostérone

Chez l'homme, la testostérone est le principal androgène sécrété par les cellules testiculaires de Leydig. Sa sécrétion est réglée par les hormones gonadotropes hypophysaires sur lesquelles elle exerce un rétrocontrôle négatif.
Chez la femme, de petites quantités de testostérone sont synthétisées moitié par les ovaires moitié par les surrénales.
La testostérone circule dans le plasma liée à une protéine spécifique : la TeBG (*Testosterone Estradiol Binding Globulin*) ou SHBG (*Sex Hormon Binding Protein*). Seule la forme libre est active. Avec l'âge, elle diminue davantage que la testostérone totale.
Il est possible de doser la testostérone totale et la fraction non liée à la SHBG (testostérone biodisponible).

Précautions de prélèvement

Prélèvement le matin (moment où la testostérone est plus élevée chez l'homme) à jeun pour la fraction biodisponible. Congeler immédiatement.

Valeurs usuelles

Chez l'homme (adulte de < 50 ans) :
- testostérone totale : 4 à 8 ng/mL (15 à 30 nmol/L) ;
- testostérone biodisponible : > 0,8 ng/mL (2,7 nmol/L).

Chez l'homme, la concentration de testostérone totale diminue après 70 ans mais de façon très variable selon les individus.
Chez la femme : testostérone totale 0,2 à 0,5 ng/mL (0,8 à 1,8 nmol/L).

Facteur de conversion :
- ng/mL × 3,47 = nmol/L.

Clinique

Hypogonadismes masculins

Chez l'homme, une diminution de la testostérone au-dessous de 3 ng/mL témoigne d'une insuffisance testiculaire qui peut être testiculaire ou hypothalamo-hypophysaire.

Insuffisances testiculaires primitives (Hypogonadismes hypergonadotrophiques)

Lorsque l'hypogonadisme est testiculaire, la baisse de la testostérone s'accompagne d'une élévation de la FSH et, à un moindre degré, de LH.
L'hypogonadisme testiculaire peut être congénital comme dans le syndrome de Klinefelter (atrophie gonadique, gynécomastie, grande taille avec macroskélie, stérilité, existence d'un chromosome X surnuméraire au caryotype), l'anorchidie congénitale ou divers déficits enzymatiques.
Il peut être acquis post-traumatique ou chirurgical, séquelles d'orchite de radiothérapie.

Hypogonadismes hypogonadotrophiques

Lorsque l'hypogonadisme est hypothalamohypophysaire, la FSH et la LH sont basses ou normales alors que la testostérone est basse.
L'hypogonadisme peut être congénital comme dans le syndrome de « de Morsier-Kallmann », le plus fréquent des déficits gonadotropes congénitaux de l'homme, découvert à l'occasion d'un impubérisme, d'une infertilité (petits testicules, FSH et LH indétectables, anosmie avec, en IRM, aplasie des bulbes olfactifs) ou les hypogonadismes hypogonadotrophiques associés à une obésité par anomalie de la leptine, ou encore l'hypogonadisme hypogonadotrophique sans anosmie dit idiopathique (HHI).
Il peut être acquis : tumeurs hypothalamohypophysaires, hémochromatose primitive évoluée.

Hirsutismes

La testostérone plasmatique est toujours élevée en cas d'hirsutisme tant soit peu important.

Hirsutismes corticosurrénaliens

Dans ce cas, le sulfate de déhydroépiandrostérone (SDHA) est élevé (> 3 600 ng/mL).
Une tumeur corticosurrénale est suspectée lorsque la testostérone totale est > 2 ng/mL et recherchée par imagerie.
L'hyperplasie surrénale congénitale à révélation tardive parapubertaire se traduit par une élévation de la 17-OH-progestérone, stimulable par le *Synacthène* (voir page 259 17-OH-progestérone) en cas de déficit en 21-hydroxylase, par une élévation du 11-désoxycortisol en cas de déficit en 11-hydroxylase.
Un hirsutisme est fréquent dans le syndrome de Cushing, dû à l'augmentation des androgènes sous l'influence de l'ACTH.

Hirsutismes ovariens

Dans ce cas, la delta-4-androstènedione est élevée (> 4 ng/mL).
Il peut s'agir d'une tumeur ovarienne surtout si l'hirsutisme est apparu rapidement avec des signes de virilisation associés à une aménorrhée et si la testostérone est > 2 ng/mL. C'est rare.
Une testostérone un peu élevée, comprise entre 0,8 et 2 ng/mL, avec une LH plasmatique augmentée s'élevant de façon explosive après stimulation par LH-RH, est en faveur d'une *dystrophie ovarienne* (ovaires polykystiques) que confirme l'échographie pelvienne. Cest beaucoup plus fréquent.

Hirsutismes idiopathiques

La testostérone est normale en cas d'hirsutisme idiopathique dû à une sensibilité exagérée du follicule pileux à des androgènes produits en quantité normale. La delta-

4-androstènedione plasmatique est normale ou modérément augmentée. Le diagnostic peut être confirmé par la mesure du 3-alpha-androstènediol, qui reflète l'activité de la 5-alpha-réductase cutanée et dont l'élévation témoigne d'une consommation excessive d'androgènes par le follicule pilosébacé.

Dopage

La présence dans l'urine ou la salive d'un athlète de testostérone dans le rapport de 1 à 6 avec l'épitestostérone (testostérone (T)/épitestostérone (E) > 6) constitue une infraction à la réglementation sur le dopage à moins que ce rapport soit dû à une excrétion basse pathologique d'épitestostérone ou à une tumeur.

Dysfonctions érectiles

Dans ce cadre, certains auteurs ont proposé d'isoler un déficit androgénique lié à l'âge ou « Dala » caractérisé par une baisse de la libido, des troubles de l'érection, une tendance dépressive, une concentration de testostérone biodisponible diminuée par rapport à sa limite inférieure constatée dans une population générale d'hommes de moins de 50 ans (0,8 ng/mL). Un déficit lié à l'âge serait l'indication d'un traitement androgénique (qui n'est pas sans faire courir quelques risques : cancer de la prostate, majoration de l'athérosclérose, aggravation des apnées du sommeil, etc.).

Thorn (test de)

voir Synacthène (épreuve au)

Thyrocalcitonine

voir Calcitonine

Thyroglobuline

Constituant principal du colloïde thyroïdien, la thryroglobuline (Tg) est le support de la synthèse, du stockage des hormones thyroïdiennes produites par le tissu thyroïdien normal ou pathologique. Sa concentration sérique est corrélée avec l'abondance du tissu thyroïdien.

Valeurs usuelles

Dépendent de la méthode de dosage utilisée. Si le dosage doit être répété, le faire dans le même laboratoire.
À titre indicatif : < 40 ng/mL.
La présence d'anticorps antithyroïdiens anti-Tg (fréquente chez les patients atteints de cancer thyroïdien) interfère avec les techniques de dosage. Il peut être nécessaire de les rechercher avant de valider le résultat.

Clinique

La Tg augmente dans la plupart des affections thyroïdiennes : hypertrophies (goitres, nodules), inflammations (thyroïdites), hyperfonctionnements (maladie de Basedow, nodule toxique, etc.). Sa concentration sérique n'a pas de valeur diagnostique, mais elle est le principal marqueur du suivi des cancers différenciés de la thyroïde.
Après thyroïdectomie totale ou radiodestruction isotopique, la disparition de la thyroglobuline évalue l'étendue de la destruction tumorale.
Lorsque de la FT4 est donnée après traitement radical pour freiner l'axe thyréotrope, la Tg doit devenir indétectable. Sa réapparition fait rechercher une récidive tumorale ou une métastase décelable par une scintigraphie corps entier. Dans cette indication, le dosage de la thyroglobuline peut être rendu plus sensible par une stimulation par la TSH.

Remarques

Le dosage de la Tg aide au dépistage des thyrotoxicoses factices : la prise clandestine d'hormones thyroïdiennes induit une thyrotoxicose sans goitre avec scintigraphie blanche. Le contraste entre l'hyperhormonémie thyroïdienne et l'effondrement de la Tg confirme le diagnostic.

En cas d'athyréose congénitale découverte chez un nouveau-né, la Tg est basse ou absente.

Toxoplasmose

La toxoplasmose est une parasitose due à *Toxoplasma gondii* très répandue en France. Habituellement bénigne chez l'immunocompétent, elle peut être grave chez la femme enceinte en raison du risque de transmission au fœtus, et chez l'immunodéprimé.

La primo-infection est habituellement asymptomatique. Parfois elle se traduit par une polyadénopathie fébrile. Survenant au cours d'une grossesse, elle peut se propager au fœtus par voie transplacentaire. Les conséquences pour le fœtus sont d'autant plus graves que la transmission est précoce. À l'inverse, le risque de transmission fœtale est d'autant plus grand que la grossesse est avancée.

Les patients infectés par le VIH font des primo-infections graves. Des neurotoxoplasmoses de réactivation peuvent se produire lorsque l'infection à VIH est évoluée.

Cinétique des anticorps

Les anticorps IgM, IgA et IgE sont les premiers synthétisés apparaissant une semaine après la contamination. Les IgM restent détectables de 3 mois à un peu plus d'un an selon les sujets. Les IgA et les IgE sont détectables pendant 6 mois.

Les IgG apparaissent de 2 à 4 semaines après la contamination, passent par un maximum vers 3-6 mois, décroissent puis persistent indéfiniment à un titre faible.

Les anticorps sont dépistés par des tests Elisa (certains automatisés) utilisant des antigènes de plus en plus purifiés et capables de distinguer les différentes classes d'anticorps. Les résultats ne sont pas strictement superposables car les fabricants n'utilisent pas les mêmes préparations antigéniques. D'où la nécessité de traiter les sérums successifs d'une même patiente dans le même laboratoire.

Les résultats sont exprimés en UI uniquement pour les IgG.

La mesure de l'avidité des IgG par Elisa permet de distinguer une toxoplasmose aiguë d'une toxoplasmose chronique. L'avidité exprime l'intensité de la force de liaison d'un anticorps avec un antigène. Elle augmente au cours de la maturation de la réponse immunitaire, de sorte qu'un indice d'avidité élevé permet d'exclure une toxoplasmose récente.

Valeurs usuelles

- IgG < 8 UI/mL : sujet non « immun » ou séronégatif vis-à-vis du toxoplasme.
- IgG comprises entre 8 et 300 UI/mL : toxoplasmose ancienne, « immunité » probable.
- IgG > 300 UI/mL : toxoplasmose évolutive probable, à confirmer par un second prélèvement et la recherche des IgM ou des IgA.

Seule l'analyse en parallèle de deux sérums prélevés à distance (3 semaines), dans le même laboratoire, par la même technique, permet une conclusion définitive.

- Indice d'avidité (IA) > 0,6 : toxoplasmose datant de plus d'un an.
- IA entre 0,3 et 0,6 : toxoplasmose de plus de 3 mois et de moins d'un an.
- IA > 0,3 : infection datant de plus de 3 mois.

Clinique

Toxoplasmose et grossesse

L'examen sérologique permet d'affirmer qu'une jeune femme est protégée contre une primo-infestation toxoplasmique si son titre d'anticorps est faible, compris entre 10 et 200 UI/mL, sans IgM, ce qui témoigne d'une infection ancienne passée inaperçue.
Une femme séronégative doit être surveillée mensuellement, jusqu'au terme avec un dernier prélèvement à la naissance afin de ne pas méconnaître une séroconversion des dernières semaines.
Une toxoplasmose acquise récente, susceptible de contaminer le fœtus, est reconnue sur l'apparition d'IgM et/ou d'IgA confirmée par deux prélèvements et sur l'élévation des IgG à deux prélèvements successifs. Il est donc nécessaire demander un second examen 3 semaines après le premier, un taux stable d'IgG permettant de penser que la contamination a eu lieu au moins 2 mois avant le premier tandis que l'augmentation significative du titre d'IgG est en faveur du caractère évolutif de la toxoplasmose. Il est possible également de titrer des IgG spécifiques les unes précoces les autres tardives reconnues par des méthodes mettant en œuvre des antigènes différents (par exemple en « agglutination haute sensibilité » pour les IgG tardives).
L'indice d'activité peut également contribuer à dater l'infection. La présence simultanée d'IgG et d'IgM montre qu'elle date de moins d'un an. Si l'indice d'activité est élevé, elle date probablement de plus de 3 mois. S'il est bas, elle a toute chance d'être récente.
Le diagnostic anténatal de toxoplasmose *in utero* repose sur la recherche du toxoplasme par PCR, inoculation à la souris, ou culture cellulaire, dans le liquide amniotique prélevé par amniocentèse (éventuellement dans un prélèvement de sang fœtal). Le prélèvement ne doit pas être fait avant la 20e SA, et doit être pratiqué au moins 6 semaines après la date de la contamination maternelle si celle-ci peut-être identifiée.

Toxoplasmose congénitale

À la naissance, *Toxoplasma gondii* est recherché dans le placenta, le sang du cordon ou celui de l'enfant par PCR et inoculation à la souris. Des IgM sont décelées dans le sang du cordon dans 80 % des cas. Le titre d'IgG de l'enfant est le même que celui de sa mère (les IgG passent la barrière placentaire).

Toxoplasmose et immunodépression

La toxoplasmose cérébrale qui était fréquente au cours du sida est plus rare aujourd'hui. Son diagnostic repose sur l'existence de signes neurologiques en foyers, sur les images en cocardes au scanner et sur une évolution favorable après traitement spécifique. Mais les variations du titre des anticorps ne concourent pas à ce diagnostic ; les IgM sont le plus souvent absentes et les IgG n'augmentent pas de façon significative.
Aussi le diagnostic est-il porté sur la détection de *Toxoplasma gondii* par PCR dans le sang, le LCR, ou un lavage broncho-alvéolaire.

TPHA et TPHA abs

voir Syphilis (sérodiagnostic de)

Transaminases (ALAT/ASAT)

Les transaminases (ou aminotransférases, terme recommandé) sont actives dans le foie, le cœur et les muscles. Elles passent dans le sérum en cas de cytolyse hépatique ou musculaire.
L'alanine-aminotransférase (ALAT, anciennement GPT) est surtout présente dans le foie, l'aspartate-aminotransférase (ASAT, anciennement GOT) dans le cœur.

Précautions de prélèvement

Éviter toute hémolyse car l'activité transaminasique des globules rouges est 10 fois celle du plasma.
Éviter les dosages après un frisson, un exercice physique, une injection IM qui peuvent augmenter les transaminases.

Valeurs usuelles

Les techniques préconisées par la Société française de biologie clinique donnent à 30 °C les valeurs suivantes :

- ALAT : 5 à 35 UI/L ;
- ASAT : 5 à 40 UI/L.

Ces valeurs augmentent avec le poids (prévenir le laboratoire en cas d'obésité).
L'augmentation est souvent exprimée en multiples des valeurs usuelles (5N, 15N, 100N, etc.).

Clinique

L'élévation des transaminases s'observe dans les cytolyses hépatiques et les nécroses musculaires. Les ALAT augmentent plus que les ASAT dans les maladies du foie et les ASAT plus que les ALAT dans les nécroses musculaires.

Affections hépatobiliaires

Élévations aiguës

Une augmentation très importante des ASAT et surtout des ALAT ($N \times 10$ à $N \times 100$) s'observe dans les cytolyses des hépatites virales, toxiques, médicamenteuses ou du foie, de choc (embolie pulmonaire) ou au cours des migrations calculeuses intracholédociennes.
Le diagnostic des hépatites repose essentiellement sur l'élévation des transaminases car la clinique est pauvre : l'ictère est le plus souvent absent ; seule peut-être l'asthénie est quasi constante. L'élévation des ALAT s'associe souvent à une élévation

des γ-GT. L'élévation persistante des transaminases 6 mois après le début d'une hépatite est l'un des signes du passage à une hépatite chronique. Cette augmentation est permanente dans l'hépatite B, plus fluctuante dans l'hépatite C.
Une augmentation rapide des ALAT, autour de 2 à 10 × N, traduit les poussées de cytolyse qui se produisent au cours de toutes les maladies chroniques du foie fébriles et/ou ictériques : cirrhoses, hépatocarcinomes, certaines cholestases. Lorsque l'élévation des transaminases prédomine sur les ASAT, il faut évoquer une hépatite alcoolique.

Élévations chroniques

Une élévation chronique des ALAT à moins de 3 fois la normale évoque :

- un alcoolisme chronique ;
- une hépatite chronique C où les transaminases sont souvent peu élevées ;
- une stéatose hépatique chez un obèse ou un diabétique hypertriglycéridémique dont le foie est « brillant » à l'échographie ;
- la prise de certains médicaments : antiépileptiques, hypolipidémiants.

Affections cardiaques

Une augmentation très importante (N × 10 à 100) des ALAT et surtout des ASAT se voit :

- dans l'insuffisance cardiaque où elle traduit la destruction hépatocytaire centrolobulaire hypoxémique ;
- au cours de l'infarctus du myocarde où son élévation est trop tardive pour servir au diagnostic ;
- dans les affections musculaires comme les myosites et les myopathies.

Remarque

Pour le dépistage d'une cytolyse hépatique, le dosage d'une seule transaminase (ALAT de préférence) est suffisant.

Transferrine

La transferrine (ou sidérophiline) est la protéine de transport du fer. Synthétisée par le foie, elle se charge de transporter le fer dès son absorption intestinale vers les réserves (20 %) où il est stocké sous forme de ferritine, ou vers la moelle osseuse (80 %) où il est utilisé pour la synthèse de l'hémoglobine des hématies nouvelles. Elle délivre le fer à la cellule par l'intermédiaire d'un récepteur membranaire spécifique, le récepteur de la transferrine.
La synthèse hépatique de la transferrine est sous la dépendance des réserves de fer. Elle augmente en cas de carence martiale et diminue en cas de surcharge ferrique.
Le dosage par immunonéphélémétrie ou immunoturbidimétrie de la transferrine permet de déterminer ensuite par calcul la capacité totale de fixation du fer par la transferrine (CTFT). Le rapport entre la concentration de fer sérique et la CTFT définit un coefficient de saturation de la transferrine (CST) (ou coefficient de saturation de la sidérophiline CSS). La transferrine n'est normalement saturée qu'au tiers de sa capacité.

Valeurs usuelles

Transferrine (sidérophylline) :

- enfant et adulte quel que soit le sexe : 2 à 4 g/L ;
- nouveau-né : 1,3 à 2,7 g/L.

CTFT = Capacité totale de saturation de la sidérophiline (CTSS) : 250 à 400 µg/dL ou 50 à 70 µmol/L.
CST ou CSS : 0,30, soit :

- 0,20 à 0,40 chez l'homme ;
- 0,15 à 0,35 chez la femme.

Clinique

Hypertransferrinémies

Dans tous les déficits des réserves en fer, la concentration de la transferrine s'élève dans le sérum, sa saturation en fer diminue, et le fer sérique est bas. Il en est ainsi dans les anémies ferriprives, les suites d'une hémorragie, le dernier trimestre de la grossesse, les premières années de la vie où la croissance exige beaucoup de fer.

Hypotransferrinémies

Lorsque se produit un excès des réserves de fer, la concentration de transferrine tend à s'abaisser ; sa saturation en fer augmente, et le fer sérique est élevé. Il en est ainsi dans les hémochromatoses génétiques ou secondaires, l'excès de transfusions, les anémies réfractaires au fer.
La transferrine diminue (comme l'albumine) dans les inflammations et au cours des insuffisances hépatocellulaires des cirrhoses, des hépatites virales, toxiques ou médicamenteuses.
Voir Fer sérique page 138 et Anémies (diagnostic des) page 81.

Transferrine (récepteur soluble) – Récepteur soluble de la transferrine

Le récepteur de la transferrine (R-Tf) est une protéine exprimée à la surface de toutes les cellules (sauf les globules rouges), et surtout présente à la surface des cellules de la lignée érythropoïétique de la moelle osseuse (90 %). Il permet à la cellule de capter le fer transporté par la transferrine.

Le récepteur soluble de la transferrine (Rs-Tf) est un monomère glycoprotéique représentant le domaine extracellulaire du récepteur. Sa concentration dans le sang est proportionnelle au nombre des récepteurs (R-Tf) à la surface des cellules, laquelle dépend du besoin en fer des cellules.

Le nombre de récepteurs exprimés dépend du contenu intracellulaire en fer : accru s'il est bas, diminué s'il est haut.

Valeurs usuelles

Variables selon la technique utilisée. En turbidimétrie :

- chez l'homme : 2,2 à 5 mg/L ;
- chez la femme : de 1,9 à 4,5 mg/L.

Clinique

Métabolisme du fer

Le récepteur soluble de la transferrine est augmenté lorsque se produit une carence en fer. Il est diminué en cas de surcharge ferrique.

Son dosage est intéressant chaque fois que les paramètres évaluant les réserves de fer sont difficiles à interpréter en raison d'une inflammation, d'une tumeur maligne, d'une hépatopathie.

Au cours d'une anémie, si la concentration du récepteur soluble de la transferrine et la ferritine sont normales, il est probable que l'anémie ne résulte pas d'une carence en fer. Si la concentration du Rs-Tf est élevée, > 4,7 mg/L, c'est qu'une carence martiale existe et si la ferritine est normale, c'est à cause d'une inflammation associée. Une légère diminution de Rs-Tf peut être observée en cas d'hémochromatose.

Activité érythroblastique

Lorsque les réserves de fer sont normales, Rs-Tf est un marqueur de l'activité érythropoïétique. Il augmente chaque fois que l'érythropoïèse est stimulée : polyglobulies, hémolyses, myélodysplasies, etc. Il diminue en cas d'aplasie médullaire, de chimiothérapie anticancéreuse, d'insuffisance rénale avancée

Le dosage de Rs-Tf peut être utilisé pour déterminer la réponse érythropoïétique à certains traitements : traitement d'une anémie par l'érythropoïétine recombinante, d'une mégaloblastose par la vitamine B12, d'un hypersplénisme par splénectomie, d'une insuffisance rénale par la dialyse, etc.

Transferrine carboxydéficiente ou transferrine déficiente en carbohydrate (CDT) ou transferrine déficiente en acide sialique

Protéine de transport du fer, synthétisée dans le foie, la transferrine est une glycoprotéine dont les chaînes oligosaccharidiques comportent à leur extrémité un nombre variable d'acides sialiques, qui définissent huit isoformes.
Dans le plasma, les formes très sialylées, penta ou tétrasialylées, représentent la quasi-totalité de la transferrine. Il y a très peu (< 2 %) de formes mono ou désialylées.
L'alcool réduit la synthèse des isotransferrines tétrasialylées de sorte que l'augmentation relative des isoformes mono ou désialylées dans le plasma est signe d'intoxication alcoolique.

Valeurs usuelles

Les résultats sont exprimés en unités internationales :
- $\leq$ 20 unités/L (60 mg/L) chez l'homme ;
- $\leq$ 25 unités/L (70 mg/L) chez la femme ;
- ou en pourcentage : < 2,6 % (en chromatographie échangeuse d'ions).

Clinique

C'est surtout par l'entretien avec le patient, aidé si besoin de questionnaires spécifiques, que le diagnostic d'abus d'alcool peut être porté.
Les marqueurs biologiques (VGM, γ-GT, CDT) ne sauraient constituer les seuls moyens du diagnostic. Ils ne sauraient non plus être demandés à l'insu du patient qui doit toujours être informé (notamment en médecine du travail) des raisons de leur prescription.
Ces marqueurs sont néanmoins utiles pour faire prendre conscience de l'abus d'alcool à un patient qui s'en préoccupe peu. Ils facilitent le diagnostic de rechute.
Des trois marqueurs, le VGM est le plus long à s'installer et le plus lent à régresser.
La CDT est le marqueur le plus précoce et aussi le plus spécifique n'étant augmenté en dehors de l'alcoolisme que par la grossesse, les insuffisances hépatiques sévères et par une maladie génétique rare, l'anomalie de glycosylation des glycoprotéines de type 1 (responsable de troubles psychomoteurs).

Triglycérides

Les triglycérides servent de réserve énergétique. Ils ont une double origine : exogène (aliments) et endogène (synthèse hépatique).
Ils sont dosés dans le cadre d'une exploration d'une anomalie lipidique (EAL).

Valeurs usuelles

- Hommes : < 1,30 g/L (1,6 mmol/L).
- Femmes : < 1,20 g/L (1,3 mmol/L).

Seuil d'intervention thérapeutique (consensus ARCOL) : 2 g/L (2,3 mmol/L).

Facteurs de conversion :

- g/L × 1,143 = mmol/L ;
- mmol/L × 0,875 = g/L.

Clinique

Hypertriglycéridémies secondaires

Une hypertriglycéridémie de l'ordre de 2 à 3 g/L (2,3 à 3,4 mmol/L) est fréquente, favorisée par une alimentation riche en sucres ou en alcool.
Les diabètes mal équilibrés, les cétoses diabétiques, l'alcoolisme aigu, la grossesse (où l'hyperœstrogénie augmente la synthèse des VLDL), les syndromes néphrotiques, l'hypothyroïdie, l'obésité s'accompagnent fréquemment d'une hypertriglycéridémie.

Hypertriglycéridémies primitives

Parmi les hypertriglycéridémies primitives familiales, seules sont fréquentes les hyperlipoprotéinémies de type IV et IIb de la classification de Frederickson.

- L'hypertriglycéridémie endogène (type IV) se traduit par une élévation des triglycérides entre 2 et 10 g/L (12 mmol/L). Le sérum est opalescent, et les prébêtalipoprotéines augmentées sur le lipoprotéinogramme. Cette affection à transmission autosomique dominante est vraisemblablement causée par une hyperproduction hépatique de VLDL. Le risque de pancréatite est grand. Les poussées sont le plus souvent provoquées par l'alcool ou l'abus de glucides.
- L'hyperlipidémie combinée familiale de type IIB, très fréquente, associe une hypertriglycéridémie modérée, inférieure à 5 mmol/L, et une hypercholestérolémie. Le cholestérol des LDL et l'apolipoprotéine B sont élevés. L'hypertriglycéridémie fluctue d'un examen à l'autre, avec tantôt un sérum clair, tantôt un sérum lactescent. Cette forme s'associe souvent à une obésité androïde avec insulinorésistance et une HTA. Ce « syndrome X » (ou métabolique) qui se situe aux frontières du diabète non insulinodépendant est aggravé par l'alcool. L'hypertriglycéridémie y constitue un facteur de risque indépendant.
- L'hypertriglycéridémie exogène ou de type I ou hyperchylomicronémie isolée est exceptionnelle. Survenant chez l'enfant avant 10 ans, elle est parfois évoquée devant des douleurs abdominales survenant après les repas gras. Elle est caractérisée par une hypertriglycéridémie majeure dépassant 10 g/L (12 mmol/L). Le sérum est lactescent et après décantation, un surnageant crémeux (chylomicrons)

apparaît alors que le sérum sous-jacent est clair. Un régime pauvre en graisses fait rapidement baisser la triglycéridémie. Elle n'est pas athérogène et son risque principal est la pancréatite aiguë. Elle est due à un défaut de la lipoprotéine-lipase de transmission autosomique récessive.

• L'hyperlipidémie de type V, également exceptionnelle, survient chez l'adulte. Elle associe une hypertriglycéridémie liée à un excès de VLD (pré-bêta à l'électrophorèse) et une hyperchylomicronémie. Le sérum est opalescent, et après décantation, laisse apparaître un anneau crémeux surnageant et un sérum sous-jacent opalescent. Elle dépend des graisses et des glucides. Les anomalies génétiques sont inconnues.

• L'hyperlipidémie de type III, rare (1 cas sur 5 000), est caractérisée par une élévation des triglycérides et du cholestérol, une bande anormalement large (broad) soudant les LDL et les VLDL sur le lipoprotéinogramme. Elle est très athérogène.

Remarque

Les hypertriglycéridémies majeures, supérieures à 10 g/L (12 mmol/L), pouvant atteindre 100 mmol/L, présentent un risque important de pancréatite aiguë et nécessitent une intervention urgente.

Troponines

Les troponines (Tn) sont des protéines participent à la régulation de la contraction cardiaque. Le complexe des troponines comporte trois protéines T, I, C et plusieurs isoformes. Les troponines T (TnT) et I (TnI) ont chacune une isoforme cardiaque (TnTc et TnIc) différente des isoformes musculaires.
Une souffrance myocardique libère les troponines qui passent dans le sang. Plusieurs formes circulantes ont été identifiées qui dépendent de la troponine et du délai écoulé depuis le début de l'ischémie.

Précautions de prélèvement

Le dosage est possible sur sérum (tube sec) ou plasma hépariné. Il est recommandé d'éviter citrate et EDTA.

Valeurs usuelles

Chez le sujet sain, la TnT et la TnI sont indétectables. Le dosage est considéré comme positif au-delà de la limite de détection des différents dosages, soit à titre indicatif :

- 0,04 ng/mL pour la TnT ;
- 0,1 ng/mL pour la TnI.

Il existe de nombreuses méthodes de dosage, dosant soit la troponine T soit la troponine I, qui imposent de réaliser le suivi du patient dans le même laboratoire. Le choix du type de troponine (Ic ou T) appartient au biologiste qui veille à rendre rapidement des résultats sûrs (sont recommandés un temps de rendu de résultat < 60 min et des valeurs seuils < 99e percentile de la population de référence).

Clinique

Syndrome coronarien aigu (SCA)

En cas de SCA, les troponines sont dosées dès que possible puis chaque jour. En cas de réponse négative, un second dosage est pratiqué 6 heures plus tard.
Lors d'une ischémie myocardique, la troponine T (sérique ou plasmatique) est présente dans la circulation dès la 3e heure, atteint son maximum vers la 12e heure et se normalise en 10 jours en moyenne, la durée de l'élévation dépendant de l'étendue de l'ischémie. La troponine I a une évolution semblable avec des concentrations plus faibles.
Le dosage des troponines a remplacé celui des CK et des autres marqueurs moins spécifiques (ASAT, LDH). La possibilité de doser des troponines « ultrasensibles », présentes dans la circulation dès la 2e heure, fait également discuter l'intérêt d'un dosage systématique de la myoglobine souvent recommandé car donnant des résultats précoces.
La présence de troponines confirme le diagnostic en cas de syndrome coronarien avec sus-décalage du segment ST (SCA ST+). Devant un syndrome coronarien aigu clinique sans élévation du segment ST (SCA non ST+), le dosage de troponine contribue à la stratification du risque et il est pris en compte dans les schémas thérapeutiques.

Une élévation importante est un marqueur indépendant de mortalité et de morbidité au cours de l'insuffisance coronaire aiguë. Elle peut contribuer à une décision d'intensification du traitement ou d'orientation du patient.

Autres affections cardiopulmonaires

Les troponines s'élèvent en situation d'hypoxie sévère, ou d'hypertension artérielle pulmonaire. Aussi sont-elles peu utiles au diagnostic de thrombose coronaire, devant une dyspnée aiguë.

Les dernières générations de dosages dits « ultrasensibles » détectent des troponines dans d'autres affections cardiaques que les SCA, mais dans un contexte clinique différent : myocardites, myopéricardites, myocardiopathies, intoxications au monoxyde de carbone, à la cocaïne, etc.

Une élévation de la troponine peut également être observée au cours de l'insuffisance rénale chronique et des hémorragies méningées.

TSH (TSH « ultrasensible »)

La thyréostimuline hypophysaire (TSH) stimule la synthèse des hormones thyroïdiennes. Sa sécrétion dépend du rétrocontrôle très fin exercé sur elle par les hormones thyroïdiennes de sorte que de faibles augmentations de ces hormones l'abaissent et de faibles diminutions l'élèvent.
Son dosage par des méthodes ultrasensibles est l'examen clé de l'exploration de la thyroïde.

Précautions de prélèvement

Prélèvement le matin (rythme nycthéméral) sur tube sec. Éviter l'EDTA et le citrate.

Valeurs usuelles

0,4 à 4 mUI/L.

Clinique

Hypothyroïdies

Le diagnostic d'hypothyroïdie est assuré par le dosage de la TSH, toujours élevée dans les hypothyroïdies primaires, de loin les plus fréquentes. Le dosage de la T4 libre permet de juger de la profondeur de l'hypothyroïdie. Elle est abaissée < 8 ng/L dans l'hypothyroïdie clinique (ou patente ou avérée), normale dans l'hypothyroïdie fruste (ou infraclinique).
Chez l'adulte, l'hypothyroïdie primaire ou basse peut résulter d'une involution spontanée du corps thyroïde (atrophie thyroïdienne idiopathique, cause habituelle chez la femme), d'une thyroïdite chronique auto-immune (Hashimoto), d'un traitement par les ATS à fortes doses sur une longue période, d'un traitement par le lithium ou la cordarone (2 % des traitements par la cordarone).
Chez l'enfant, l'hypothyroïdie primaire est due le plus souvent à une dysgénésie ou une agénésie thyroïdienne et, dans 20 % des cas, à des troubles congénitaux de l'hormonogenèse à transmission autosomique récessive.
Le traitement de l'hypothyroïdie infraclinique a pour objet de prévenir l'évolution vers une hypothyroïdie avérée. Étant donné qu'elle est susceptible de régresser spontanément, il est recommandé de traiter lorsque la TSH est < 10 mUI/L et/ou en présence d'anticorps anti-TPO.
La mesure de la TSH est suffisante pour adapter la posologie des traitements substitutifs de l'hypothyroïdie. L'objectif est d'obtenir des concentrations de TSH comprises entre 0,5 et 2 mUI/L. La diminution de la TSH est lente : un contrôle tous les 3 mois la première année, tous les 6 mois les années suivantes suffit.
De rares hypothyroïdies sont d'origine centrale hypothalamo-hypophysaire. Elles ne peuvent être reconnues sur le seul dosage de la TSH qui peut être basse, normale ou même modérément élevée (entre 4 et 10 mUI/L) lorsque la TSH synthétisée par l'hypophyse est de mauvaise qualité. La T4 libre est abaissée.

Hyperthyroïdies

Le diagnostic d'hyperthyroïdie est affirmé par le dosage de la TSH, toujours diminuée, en dessous de 0,1 mUI/L ou indétectable, dans les thyrotoxicoses d'origine primitivement thyroïdienne, c'est-à-dire dans l'immense majorité des hyperthyroïdies. Le dosage de la T4 libre apprécie l'importance de l'hyperthyroïdie. La FT4 est augmentée > 30 ng/L dans l'hyperthyroïdie franche, quelle qu'en soit la cause (maladie de Basedow, adénome solitaire toxique, goitre multinodulaire toxique, thyroïdite de de Quervain, thyroïdite auto-immune du post-partum, thyrotoxicose factice, etc.). Lorsque la T4 libre est normale, l'hyperthyroïdie est dite « infraclinique » ou « fruste ». Il est généralement inutile de doser la T3, l'hyperthyroïdie à T3 ne s'observant que dans les zones de carence iodée ou du fait de certains adénomes toxiques.

Le diagnostic de maladie de Basedow est facilité par la mesure des anticorps anti-récepteurs de TSH (présents dans 90 % des maladies de Basedow). Dans toutes les hyperthyroïdies, la thyroglobuline est accrue, mais elle est basse dans la thyrotoxicose factice par prise d'hormones thyroïdiennes.

Sous l'influence du traitement de l'hyperthyroïdie, la TSH se normalise. La remontée de la TSH est lente et demande plusieurs semaines. Le retour à la normale de la TSH est un critère de guérison.

Lorsque, de façon très exceptionnelle, T4 libre et TSH sont toutes deux élevées, une hyperthyroïdie dépendante de la TSH est suspectée :

- adénome hypophysaire à TSH ;
- syndrome de résistance hypophysaire aux hormones thyroïdiennes.

Cancers thyroïdiens

L'adaptation du traitement hormonal freinateur repose sur la TSH, recherchant une concentration proche de 0,1 mUI/L.

Goitres simples

Devant un goitre diffus non inflammatoire, une TSH normale suffit à confirmer l'euthyroïdie. En cas de traitement freinateur destiné à limiter le volume du goitre, l'objectif est de maintenir la TSH ente 0,1 et 0,4 mUI/L.

Traitements au long cours susceptibles de provoquer des dysthyroïdies

Il est recommandé de doser la TSH avant tout traitement par l'amiodarone (responsable d'hypothyroïdies et plus souvent d'hyperthyroïdie), le lithium, l'interféron et de répéter le dosage tous les ans.

Remarque

C'est le dosage de la TSH qui est utilisé pour le dépistage systématique au 5e jour de l'hypothyroïdie néonatale (prélèvement d'une goutte de sang au talon déposée sur papier-filtre). Ce dépistage est important car en l'absence d'un traitement précoce, l'hypothyroïdie congénitale entraîne un déficit mental sévère et un nanisme (hypothyroïdie si TSH > 50 mUI/L).

Urée marquée au carbone 14 (épreuve respiratoire à l’)

voir Helicobacter pylori

Urée sanguine

Le dosage de l’urée sanguine est encore demandé pour objectiver une insuffisance rénale, bien que cette mesure soit peu sensible, l’urée sanguine ne dépassant les limites de la normale que pour une réduction néphronique de plus de moitié.

Valeurs usuelles

2,5 à 10 mmol/L (soit de 0,10 à 0,50 g/L).

Facteurs de conversion :

- g/L × 16,67 = mmol/L ;
- mmol/L × 0,06 = g/L.

Clinique

L’élévation de l’urée et celle de la créatinine vont de pair dans l’ insuffisance rénale organique. Il n’y a pas lieu de demander à la fois un dosage de l’urée et de la créatinine pour dépister une insuffisance rénale.

Au cours des insuffisances rénales fonctionnelles (ou prérénales), une élévation proportionnellement plus importante de l’urée que de la créatinine est habituelle, et le rapport urée/créatinine est > 100 en notation molaire.

L’insuffisance hépatocellulaire abaisse la concentration de l’urée à la limite inférieure ou en dessous des valeurs usuelles.

Remarque

Les Anglo-Saxons n’expriment pas l’urée en g/L mais en mg d’azote uréique (BUN ou *Blood Urea Nitrogen*) qu’il faut multiplier par 2 pour obtenir l’urée en g/L.

Urée urinaire

Malcommode, le dosage de l'urée urinaire est peu utilisé. Il fournit pourtant des renseignements intéressants dans quelques situations particulières.

Précautions de prélèvement

Urines de 24 heures recueillies sur *Merseptyl*.

Valeurs usuelles

Il importe de distinguer la mesure du débit uréique de celle de la concentration urinaire.
Le *débit* uréique quotidien est égal aux apports alimentaires en régime stable, en l'absence de fièvre, de traumatisme, d'hémorragie (6 g de protides fournissent 2 g d'urée et 1 g d'azote uréique urinaire).
Il varie chez l'adulte entre 250 et 500 mmol/24 h (entre 15 et 30 g/24 h) ou plus précisément de 380 mmol d'urée par 24 heures, chez un adulte de 70 kg, prenant 1 g/kg de protides par jour (ration optimale) à 760 mmol chez le même adulte prenant 2 g de protides par kg.
La *concentration* uréique, exprimée en g/L, varie en fonction du volume de la diurèse. Des valeurs de 5 à 20 g/L (80 à 330 mmol/L) sont courantes.

Clinique

Régime hypoprotidique

La production quotidienne d'urée étant proportionnelle aux apports de protéines alimentaires, le débit uréique par 24 heures permet de suivre le régime d'un patient souffrant d'une insuffisance rénale chronique. Lorsque la clairance de la créatinine est réduite de moitié ou davantage, la majorité des auteurs s'accorde à recommander une restriction en protéines de façon à maintenir les apports en dessous de 0,8 g/kg/jour, soit moins de 300 mmol d'urée/24 h.

Insuffisance rénale fonctionnelle

La concentration uréique éclaire le diagnostic de l'insuffisance rénale fonctionnelle due à l'hypovolémie des états de choc ou des pertes sodées extrarénales (voir tableau).

	Insuffisance rénale fonctionnelle	**Insuffisance rénale organique**
Urée urinaire (g/L)	> 10	< 8
Rapport* urée urinaire/urée plasmatique	> 10	< 10
Rapport Na/K	< 1	> 1

* Exprimé en concentration pondérale.

VIH (Virus de l’Immunodéficience Humaine) : charge virale

La quantification de l’ARN du VIH présent dans le plasma (charge virale) indique l’ampleur de la réplication du virus. Combinée à la mesure des lymphocytes T CD4+, elle permet d’évaluer la progression de l’infection et son ralentissement sous l’influence du traitement.
La charge virale peut être mesurée par différentes techniques de biologie moléculaire. La majorité des laboratoires utilisent une technique de PCR en temps réel. Il est recommandé d’utiliser la même méthode et de faire appel au même laboratoire chaque fois que les mesures doivent être répétées.

Valeurs usuelles

Les résultats sont exprimés en nombre de copies d’ARN-VIH par mL de plasma (sur une échelle de 1 à 5 000 000) ou en logarithme décimal (log) de ce nombre (sur une échelle de 0 à 6,7).
Les résultats exprimés en log du nombre de copies/mL sont les plus utilisés car plus commodes. Une différence de plus de 0,5 log entre deux résultats est considérée comme significative. Elle correspond à une variation d’un facteur 3 si le résultat est donné en nombre de copies.
Certaines trousses permettent d’exprimer les résultats en unités internationales pour faciliter les comparaisons de valeurs obtenues par différentes méthodes.
Seuil de détection des méthodes actuelles : 50 copies/mL.

Clinique

Lors de la première mesure de la charge virale, il est nécessaire de préciser au biologiste le type et le groupe du virus détectés par les examens sérologiques de dépistage. En effet, seule la trousse Abbot permet la quantification de l’ARN du VIH-1 groupe O. Les VIH-2 (1,5 % des cas suivis en France) ne sont quantifiés que dans certains laboratoires spécialisés.
La réplication virale est intense pendant la primo-infection et l’ARN-VIH est détectable en moyenne 10 jours après le contage. Six à 9 mois après la primo-infection, elle se stabilise et reste ensuite stable pendant plusieurs années chez la plupart des personnes infectées par le VIH.
La charge virale est ordinairement mesurée tous les 6 mois chez les patients sans traitement rétroviral dont les CD4 sont > 500/µL.
L’objectif du traitement est de faire passer la charge virale au-dessous du seuil d’indétectabilité de 40-50 copies/mL. Le traitement permet d’ordinaire d’abaisser la charge virale d’au moins 0,5 log (3 fois) en 4 semaines et de passer sous le seuil de détection en 8 à 16 semaines selon l’importance de la charge virale initiale. La charge virale plasmatique est ensuite mesurée tous les 3 mois la première année, tous les 6 mois ensuite tant que les CD4 restent > 500/µL.
En cas d’échec secondaire, la charge virale augmente à nouveau. Toutefois il est prudent de ne modifier le traitement qu’après une deuxième mesure. Un dosage

des concentrations des antirétroviraux est utile pour détecter des inobservances et adapter les posologies.
En cas de modification thérapeutique, il est nécessaire de mesurer à nouveau la charge virale, 8 semaines après. Un échappement thérapeutique peut conduire à déterminer le génotype de résistance aux antirétroviraux.
Il convient de discuter avec le biologiste d'une éventuelle sous-estimation de l'ARN de certains VIH-1 devant certaines discordances comme le maintien d'un ARN VIH bas et l'absence d'amélioration immunitaire.

Rappel

Dans les logarithmes décimaux :

$$\log 1 = 0 ; \log 10 = 1 ; \log 100 = 2 ; \log 1\,000 = 3 ; \log 10\,000 = 4, \text{etc.}$$

$$\text{Et } \log 2 = 0{,}3 ; \log 3 = 0{,}48 ; \log 4 = 0{,}6 ; \log 5 = 0{,}7 ; \log 6 = 0{,}78 ; \log 7 = 0{,}84 ; \log 8 = 0{,}9 ; \log 9 = 0{,}95$$

La notation logarithmique permet de remplacer la multiplication de nombres par l'addition de leurs logarithmes : $\log (a \times b) = \log a + \log b$.
Exemple : une charge virale de 20 000 copies/mL s'exprime en log de la façon suivante :

$$20\,000 \text{ copies} = \log (4 \times 5 \times 1\,000) = \log 4 + \log 5 + \log 1\,000 = 0{,}6 + 0{,}7 + 3 = 4{,}03$$

VIH (virus de l'immunodéficience humaine) : sérodiagnostic

La qualité du dépistage de l'infection à VIH a considérablement progressé ces dernières années. VIH est un rétrovirus (c'est-à-dire un virus à ARN qui pour se multiplier doit s'intégrer dans l'ADN de la cellule hôte), ayant un tropisme pour les lymphocytes T4 (CD4).

Précautions de prélèvement

Prélèvement sur tube sec.
Il est indispensable d'observer les précautions recommandées en cas de contact possible avec du sang infectant :

- mettre des gants ;
- ne jamais recapuchonner une aiguille ni la séparer de sa seringue ou de son tube ;
- garder à proximité le conteneur où sera jeté le matériel.

Cinétique des marqueurs de l'infection

La réplication virale est intense pendant la primo-infection et l'ARN-VIH plasmatique est détectable en moyenne 10 jours après le contage.
Peu après, 15 jours en moyenne après le contage, la réplication virale libère dans le sang et le LCR l'antigène p24. Il est détectable en Elisa (valeur seuil 20 pg/mL). Il disparaît après la primo-invasion pour ne réapparaître qu'au stade du sida.
Les anticorps apparaissent ensuite, entre 3 et 6 semaines (jusqu'à 3 mois) après la contamination. Ils persistent ensuite indéfiniment.

Dépistage

Le diagnostic biologique de l'infection par le VIH repose sur la recherche des anticorps organisée en une analyse de dépistage suivie d'une analyse de confirmation sur le même prélèvement.
Le dépistage consiste en une recherche des anticorps anti-VIH en Elisa. Les tests de quatrième génération permettent la détection combinée de ces anticorps avec l'antigène p24, au seuil de détection, pour ce dernier, de 20 pg/mL.
Les tests Elisa détectent aussi bien les anticorps dirigés contre le VIH-1 groupes M et O que ceux dirigés contre le VIH-2 (mais c'est le *Western-blot* qui fera la distinction entre les deux virus).
En cas de positivité du test de dépistage, un test de confirmation est réalisé.

Confirmation

L'immuno-empreinte est la technique utilisée pour cette confirmation qui est effectuée sur le prélèvement initial. Elle révèle non plus les anticorps totaux, mais différents anticorps dirigés contre les différentes protéines du virus : protéines virales séparées par électrophorèse et transférées sur des bandelettes de nitrocellulose (*Western-blot*) ou protéines recombinantes déposées sur une membrane de nylon (*Immunoblot*).

Le test est positif si le sérum contient au moins une bande correspondant à un anticorps antiprotéines de core, anti-gag (anticorps anti-p24 ou p55) ou anti-pol (anticorps anti-p34 ou p64) et une bande correspondant à un anticorps dirigé contre l'une des protéines de l'enveloppe (anti-Gp41, Gp120 ou Gp160).
Si le sérum ne contient que des anticorps dirigés contre une seule classe de protéines, il est dit indéterminé. Dans ce dernier cas, il est nécessaire de procéder à une détection de l'ARN viral plasmatique et un *Western-blot* VIH-2.
En cas de positivité de l'analyse de confirmation, un second prélèvement est réalisé afin d'éliminer une erreur d'identité. Seul un résultat positif sur ce second prélèvement permet d'affirmer l'infection à VIH.

Nouveau-né

Chez les nouveau-nés de mère positive, le diagnostic sérologique est impossible du fait de la présence d'anticorps maternels dans le sang du nouveau-né jusqu'à 15-18 mois.
Le diagnostic repose sur l'isolement du virus à partir des lymphocytes T mis en culture ou sur la mise en évidence de l'ARN-VIH-1 plasmatique ou de la détection de l'ADN proviral par PCR.
La positivité de l'antigène p 24 est de mauvais pronostic.

Vitamine B12

Présente dans de nombreux aliments d'origine animale mais rare dans les végétaux, la vitamine B12 (cyanocobalamine) est absorbée dans l'iléon terminal, après s'être conjuguée au facteur intrinsèque (FI) sécrété par les cellules de l'estomac.
Elle circule dans le sang, fixée sur des molécules de transport : les transcobalamines. Le complexe vitamine B12 – transcobalamine II ou holotranscobalamine (désormais dosable dans le plasma) est la forme active de la vitamine B12. Stockée dans le foie, la vitamine B12 est indispensable à l'action de l'acide folique sur l'érythropoïèse.
La carence en vitamine B12 reproduisant celle des folates, les deux dosages, folates et vitamine B12, sont toujours couplés.

Valeurs usuelles

Vitamine B12 : 200 à 900 ng/L (150 à 700 pmol/L).

Facteurs de conversion :
- ng/L × 0,738 = pmol/L ;
- pmol/L × 1,355 = ng/L.

Folates sériques : 5 à 15 µg/L (12 à 35 nmol/L).
Folates érythrocytaires : > 200 µg/L (450 nmol/L).

Clinique

Anémies mégaloblastiques (déficits en vitamine B12)

Les carences en vitamine B12 provoquent des anémies normochromes macrocytaires avec présence dans la moelle d'érythroblastes de grande taille (mégaloblastes) au cytoplasme basophile (moelle « bleue ») avec asynchronisme de maturation nucléocystoplasmique. Une hémolyse intramédullaire est responsable de l'anémie. L'hémolyse n'étant pas périphérique, il n'y a pas d'hyper-réticulocytose. Une neutropénie et une thromboppénie sont habituelles.
La maladie de Biermer survient après 40 ans, surtout chez la femme. Elle est due à l'absence de facteur intrinsèque en rapport avec la production d'autoanticorps anti-facteur intrinsèque. La vitamine B12 est effondrée. La fibroscopie montre une atrophie gastrique en aires nacrées. La maladie est frequemment associée à d'autres pathologies auto-immunes.
Les gastrectomies totales (surtout après 10 ans), ou subtotales (lorsque le moignon s'atrophie secondairement), les gastrites atrophiques du sujet âgé, les malabsorptions sont également cause d'anémies mégaloblastiques par carence en facteur intrinsèque.
Les malabsorptions (maladie cœliaque, entéropathies inflammatoires, grêles courts, etc.) sont la cause de carences en vitamine B12.

Hypervitaminémie B12

L'augmentation de la concentration sérique de la vitamine B12 est fréquente dans l'alcoolisme chronique, quasi constante dans la leucémie myéloïde chronique.

Test de Shilling

Ce test, qui n'est plus guère utilisé, consiste à suivre la destinée d'une petite dose orale de vitamine B12 marquée au cobalt radioactif, après avoir saturé la moelle par une injection de vitamine B12 froide. Normalement, la vitamine B12 marquée est absorbée puis éliminée dans les urines et une élimination urinaire supérieure à 10 % de la vitamine B12 ingérée traduit une absorption digestive normale.
Lorsque moins de 10 % de la radioactivité ingérée est retrouvée dans l'urine, c'est que la vitamine B12 n'a pas été absorbée.
Le test peut être pratiqué avec et sans facteur intrinsèque. Si le test de Schilling avec prise orale de FI est normal, on est en présence d'un défaut de sécrétion gastrique du FI : maladie de Biermer, gastrectomie totale, etc.
Lorsque l'absorption de la vitamine B12 est réduite même quand elle est couplée au facteur intrinsèque, on est en présence d'un trouble de l'absorption intestinale du complexe vitamine B12-FI. Il peut s'agir :

- d'une insuffisance pancréatique externe ;
- d'une résection iléale étendue ;
- d'une colonisation bactérienne chronique du grêle (CBCG).

Vitamine D (25-OHD)

La vitamine D ou calciférol est apportée par l'alimentation (20 % de la vitamine D), sous la forme de provitamines liposolubles : la vitamine D2 ou ergocalciférol d'origine végétale et la vitamine D3 ou cholécalciférol d'origine animale. Mais pour l'essentiel (80 % de la vitamine D), elle est synthétisée dans la peau sous l'influence des rayons UV du soleil. Cette synthèse dépend de l'ensoleillement, des habitudes vestimentaires, de l'état de la peau. La pigmentation cutanée (noirs), le vieillissement cutané réduisent la synthèse de vitamine D.
Quelle que soit son origine, la vitamine D s'accumule dans le foie où elle subit une première hydroxylation qui conduit au 25-hydroxycholécalciférol ou 25-OHD3 ou calcidiol. Une seconde hydroxylation a lieu dans le rein et donne le 1,25-déhydrocholécalciférol ou 1,25-(OH) 2D3 ou calcitriol qui constitue la forme active de la vitamine D.
La vitamine D se comporte comme une hormone. Elle permet l'absorption intestinale du calcium et diminue son élimination urinaire. Elle fixe le calcium sur l'os à dose physiologique (calciférol = qui porte le calcium) mais le libère à forte dose, provoquant une hypercalcémie.
C'est le 25-OHD3, forme circulante prépondérante, qui est dosé dans le sérum. Le dosage du 1,25-(OH) 2D3 est possible mais n'est utile que dans des cas particuliers (dans une sarcoïdose par exemple).

Valeurs usuelles

Les critères destinés à fixer les valeurs normales ont fait l'objet de discussions. Un consensus se dégage aujourd'hui pour déterminer les valeurs seuils au niveau où la concentration de vitamine D ne déclenche pas d'hyperparathyroïdie secondaire.
Soit, pour la 25-OH-D3 : 20 à 60 ng/mL.
Les valeurs usuelles dépendent de l'ensoleillement (elles sont plus faibles dans le Nord de la France que dans le Sud) et de variations saisonnières (concentrations plus faibles en hiver qu'en été).

Facteur de conversion :
- 1 nmol/L = 0,40 ng/mL.

Clinique

Hypovitaminose D

L'hypovitaminose D résulte soit d'un trouble de l'absorption de la vitamine : maladie cœliaque, maladies intestinales inflammatoires, résections iléales étendues, etc., soit d'un manque d'exposition solaire. Sont particulièrement exposées les personnes très âgées, les personnes à peau foncée ou noire, les enfants nourris au sein (le lait maternel contient peu de vitamine D). L'insuffisance en vitamine D est parfois liée à une hépatite chronique (la première hydroxylation en D3 ne se fait pas), à un traitement par les anticonvulsivants ou à une grande obésité.
La carence vitaminique entrave l'absorption calcique, d'où une hypocalcémie (avec hypocalciurie) qui stimule la sécrétion de PTH laquelle provoque une augmentation

de la résorption osseuse. C'est la principale conséquence de l'hypovitaminose D. En se fondant sur le niveau de cette réaction, divers degrés d'insuffisance ont été définis :

- entre 20 et 10 ng/mL, le déficit peut être qualifié de léger, la PTH étant peu augmentée ;
- entre 10 et 5 ng/mL, la PTH augmente de plus de 30 % et le remodelage osseux est important, on parle de carence ;
- au-dessous de 5 ng/mL se produit un rachitisme chez l'enfant une ostéomalacie chez l'adulte.

Rachitisme

La concentration de vitamine D est effondrée dans le rachitisme commun du nourrisson qui se traduit par un retard du développement moteur, un retard de fermeture des fontanelles, des bourrelets métaphysaires.
Il est aujourd'hui prévenu par l'enrichissement de certains aliments en vitamine D (Grande-Bretagne, États-Unis) ou la prescription médicale de vitamine D (France).

Ostéomalacie

Chez l'adulte, l'ostéomalacie s'observe pour des concentrations de vitamine D inférieures à 10 ng/L (25 nmol/L). Elle se traduit par des douleurs osseuses, une asthénie musculaire, des fissures de Looser-Milkman.

Hypervitaminoses D

Elles résultent toujours de la prise de doses excessives médicamenteuses. Il n'y a pas de surdosage dû à une alimentation trop riche en vitamine D (les teneurs sont trop faibles) ou à une exposition solaire excessive (la synthèse endogène est régulée en fonction des besoins).
L'intoxication se traduit par des nausées, des crampes, une polyurie, une forte hypercalcémie avec hypercalciurie, hypophosphatémie et hyperphosphaturie.

Remarque

La posologie de la vitamine D est parfois donnée en unités internationales (UI) plutôt qu'en microgrammes (µg). Pour s'y retrouver, il suffit de savoir que 1 µg (1 millionième de gramme) équivaut à 40 UI. Les autorités sanitaires françaises estiment à 200 UI de vitamine D par jour la couverture optimale en vitamine D.

Vitesse de sédimentation des hématies

La sédimentation des hématies dans un tube vertical (tube de Westergren) est influencée par divers facteurs, parmi lesquels la concentration plasmatique des protéines impliquées dans l'inflammation et les immunoglobulines sériques.
Mais si cet examen simple, quasi centenaire et insubmersible reste très demandé, il n'est pas toujours facile à interpréter et les cas où une VS augmentée isolée reste inexpliquée ne sont pas rares (20 %).

Précautions de prélèvement

Prélèvement de 1,6 mL de sang dans une seringue contenant 0,4 mL d'une solution de citrate à 3,8 % ; de préférence au laboratoire et de préférence à jeun. La mesure se fait en automate.

Valeurs usuelles

Après 1 heure (en mm) :

	Homme	Femme
Jeune	< 15	< 20
65 ans	< 20	< 25

Les mesures de la VS à la 2e et à la 24e heure sont inutiles car elles n'apportent pas plus de renseignements qu'une mesure unique à la 1re heure.
La mesure de la VS n'est pas pratiquée pendant la grossesse car elle est régulièrement élevée à partir du 2e trimestre ; un chiffre de 40-50 mm est habituel.
La VS augmente avec l'âge. Il est dit parfois que la valeur normale de la VS est grossièrement égale à la moitié de l'âge en années (35 mm pour un âge de 70 ans) chez l'homme, à la moitié de l'âge plus 10 chez la femme.

Clinique

La VS est augmentée dans les états inflammatoires quelle qu'en soit la cause : maladies infectieuses ou rhumatismales, connectivites, cancers, nécroses tissulaires, etc. Dans ces cas, l'accélération de la VS est corrélée avec l'augmentation des « protéines dites de l'inflammation » (haptoglobine, orosomucoïde, etc.), à l'exception toutefois de la C-réactive protéine.
Les élévations polyclonales des immunoglobulines, qui traduisent l'hyperstimulation du système immunitaire, sont également la cause de VS augmentées : hépatites chroniques, lupus, infection à VIH, cryoglobulinémies mixtes, glomérulonéphrites à dépôts d'IgA, etc.
La VS n'a guère de signification diagnostique sauf peut-être en cas d'artérite temporale de Horton. Toutefois. Il est de règle de rechercher un myélome, une maladie de Waldenström, éventuellement un lymphome B, lorsque la VS dépasse 120 mm

car les gammapathies monoclonales sont parmi les affections qui donnent les VS les plus élevées.

Remarque

De nombreux patients âgés ont une VS élevée sans cause apparente. Toutefois, on ne retiendra cette possibilité qu'après avoir éliminé une maladie de Horton.
La VS dépend non seulement de facteurs plasmatiques, mais aussi de facteurs érythrocytaires (nombre de globules rouges, agglutination, formation des rouleaux, etc.) : ainsi est-elle augmentée en cas d'anémie ($\times$ 2 ou 3), très diminuée dans les polyglobulies (1 à 2 mm).
Quelques situations ralentissent la VS : l'hyperviscosité qui complique certains myélomes, l'existence d'une cryoglobulinémie, la baisse de l'haptoglobine qui traduit une hémolyse intravasculaire.

Waaler-Rose (réaction de)

voir Facteur rhumatoïde

Xylose (épreuve au)

Le D-xylose est un pentose absorbé à 70 % dans le grêle proximal. Peu métabolisé, il est éliminé à 100 % dans les urines. En cas de diarrhée chronique, l'étude de son absorption permet de dépister les atteintes du grêle proximal.

Protocole

Le patient, à jeun depuis 12 heures, absorbe 25 g de D-xylose dans 500 mL d'eau (chez l'enfant 0,7 g/kg sans dépasser 25 g dans 200 mL d'eau). Les urines sont recueillies pendant 5 heures ; un prélèvement pour dosage de xylosémie est effectué à la 2e heure et à la 5e heure (sur héparine).
En pratique, le simple dosage de la xylosémie à la 2e heure suffit le plus souvent.

Valeurs usuelles

- Xylosurie des 5 heures : > 4,5 g (26 mmol).
- Xylosémie de la 2e heure :
  – > 200 mg/L chez l'enfant ;
  – > 300 mg/L chez l'adulte (1,95 mmol/L).

Clinique

Une xylosurie inférieure à 4 g indique une atteinte du grêle proximal comme on en voit dans la sprue tropicale, les résections grêliques et dans la maladie cœliaque.
La maladie cœliaque est liée à une intolérance à la gliadine contenue dans le gluten des céréales. Elle est favorisée par l'appartenance à certains groupes HLA comme HLA-DQ2. Elle se manifeste par une diarrhée apparaissant dans l'enfance avec l'introduction des céréales dans l'alimentation, mais aussi chez l'adulte. La biopsie intestinale, indispensable au diagnostic, montre une atrophie villositaire caractéristique.

Remarques

Le test peut être positif en cas de colonisation bactérienne chronique du grêle (CBCG) ou de parasitoses comme la giardiase. Il peut être perturbé par des nausées et des vomissements.
Le peu de sensibilité du dosage, l'existence de faux positifs lui font préférer la biopsie du grêle d'autant que celle-ci est devenue facile.

Index

I

L

M

N

O

Elsevier Masson S.A.S
62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux Cedex
Dépôt Légal : mai 2010

Photocomposition : Nord Compo

Achevé d'imprimer par XXXX
XXXX

Imprimé en Belgique

471033 - (1) - 2,5 - OSB 80